



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

NUTRIÇÃO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Trabalho submetido por

Celia Castellano Chueca

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Dezembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

NUTRIÇÃO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Trabalho submetido por
Celia Castellano Chueca
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Paula Pereira

Dezembro de 2020

Agradecimentos

O alcançar de esta etapa não teria sido possível sem a colaboração e dedicação de várias pessoas ao longo do meu percurso académico.

Agradeço em primeiro lugar à minha família por todo o apoio incondicional e pelo grande estímulo que me deram para a minha realização pessoal e profissional. À minha Mãe por acreditar em mim desde sempre e pelos ideais que me incutiu desde criança e ao meu Pai pela força, perseverança e confiança que sempre me transmitiu.

Um agradecimento sincero a todos os professores que tanto me ensinaram no decorrer do meu curso, principalmente à minha orientadora Prof. Doutora Paula Pereira pelo auxílio no desenvolvimento e estruturação desta monografia e às minhas Professoras a Dr.^a Patrícia Cavaco Silva e a Dr.^a Perpetua Gomes por todo o conhecimento, apoio, atenção e amabilidade que me transmitiu ao longo do meu curso académico.

A todos aqueles que me apoiaram e estiveram presentes nos bons e maus momentos desta longa caminhada, um enorme bem-haja.

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla é uma doença neurológica que atinge o sistema nervoso central, por intermédio do sistema imune (SI). A ativação errónea do SI resulta no aparecimento de focos de lesão na substância branca, seguindo-se a sua destruição o que conduz à redução da transmissão de impulsos nervosos pelos neurónios, produzindo uma grande variedade de sintomas consoante a zona do cérebro ou da medula óssea afetada. Esta revisão bibliográfica apresenta diferentes estudos que defendem o papel de nutrientes específicos como as vitaminas A, C, D e B12 e os ácidos gordos poliinsaturados ómega 3 e ómega 6, sobre a etiologia e/ou sintomatologia da doença.

Objetivo: Perceber se existe evidência científica de que uma nutrição adequada pode exercer um papel importante na prevenção e na melhoria da doença.

Metodologia: A presente revisão foi efetuada através das fontes de dados MEDLINE (PubMed), Google Académico e Scielo, utilizando os descritores “esclerose múltipla”, “nutrição”, “vitaminas”, “antioxidantes”, “ácidos gordos”, “coenzima Q10”, “homocisteína”. Foram pesquisados artigos publicados em inglês, português e espanhol.

Resultados: É difícil mostrar a efetividade de uma dieta específica como terapia na EM pelo facto dos sintomas serem intermitentes. Embora não existam tratamentos nem nenhuma terapia nutricional específica que cure a doença, os especialistas sugerem manter uma dieta saudável, rica em fibras, legumes e fruta e diminuir o consumo de gordura, sobretudo a saturada e o sal entre outros.

Conclusão: Apesar das discordâncias no tamanho da amostra e no desenho do estudo, vários trabalhos sugerem que a alimentação e/ou nutrição são possíveis fatores de risco capazes de modular a atividade da doença, com potenciais implicações terapêuticas. Determinados planos alimentares, pelo efeito imunomodulador da doença, poderão ter potencial terapêutico, sobretudo no que diz respeito à vitamina D, aos ácidos gordos poliinsaturados e aos alimentos que apresentem propriedades antioxidantes e antiinflamatórias.

PALAVRAS-CHAVE: esclerose múltipla, nutrição, vitaminas, ácidos gordos

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis is a neurological disease that affects the central nervous system through the immune system (IS). The incorrect activation of the IS results in the appearance of foci of lesion in the white substance, followed by destruction, which leads to a reduction of the transmission of nerve impulses by the neurons, producing a wide variety of symptoms depending on the area of the brain or bone marrow affected. This literature review presents different studies that defend the role of specific nutrients such as vitamins A, C, D and B12 and polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids on the etiology and/or symptoms of the disease.

Objective: To understand whether there is scientific evidence that adequate nutrition can play an important role in preventing and improving the disease.

Methodology: This review has been carried out using MEDLINE (PubMed), Google Academic and Scielo data sources, using the descriptors "multiple sclerosis", "nutrition", "vitamins", "antioxidants", "fatty acids", "coenzyme Q10", "homocysteine". Articles published in English, Portuguese and Spanish were researched.

Results: It is difficult to show the effectiveness of a specific diet as a therapy in MS because the symptoms are intermittent. Although there are no treatments or any specific nutritional therapy to cure the disease, experts suggest to maintain a healthy diet, rich in fibre, vegetables and fruit and to decrease the consumption of fat, especially saturated and salt among others.

Conclusion: Despite the disagreements in sample size and study design, several studies suggest that feeding and/or nutrition are possible risk factors capable of modulating disease activity, with potential therapeutic implications. Certain dietary plans, due to the immunomodulatory effect of the disease, may have therapeutic potential, especially with regard to vitamin D, polyunsaturated fatty acids and foods with antioxidant and anti-inflammatory properties.

KEY WORDS: multiple sclerosis, nutrition, vitamins, fatty acids

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica que afecta al sistema nervioso central. La activación incorrecta del SI da lugar a la aparición de focos de lesión en la sustancia blanca, seguidas de su destrucción que lleva a una reducción de la transmisión de los impulsos nerviosos a través de las neuronas, produciendo una amplia variedad de síntomas según la zona del cerebro o la médula ósea afectada. Esta revisión presenta diferentes estudios que defienden el papel de nutrientes específicos como las vitaminas A, C, D y B12 y los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y 6 en la etiología y/o sintomatología de la enfermedad.

Objetivo: Comprender si existe evidencia científica de que una nutrición adecuada puede desempeñar un papel importante en la prevención y mejora de la enfermedad.

Metodología: Esta revisión se realizó utilizando las fuentes de datos de MEDLINE, Google Academic y Scielo, con los descriptores "esclerosis múltiple", "nutrición", "vitaminas", "antioxidantes", "ácidos grasos", "coenzima Q10", "homocisteína". Se investigaron artículos publicados en inglés, portugués y español.

Resultados: Es difícil mostrar la efectividad de una dieta específica como terapia en la EM porque los síntomas son intermitentes. Aunque no hay tratamientos ni ninguna terapia nutricional específica para curar la enfermedad, los expertos sugieren mantener una dieta saludable, rica en fibra, vegetales y frutas y reducir el consumo de grasas y sal entre otras.

Conclusión: A pesar de las diferencias en cuanto al tamaño de la muestra y el diseño del estudio, los investigadores sugieren que la alimentación y/o la nutrición son posibles factores de riesgo capaces de modular la actividad de la enfermedad, con posibles implicaciones terapéuticas. Ciertos planes dietéticos, debido al efecto inmunomodulador de la enfermedad, pueden tener potencial terapéutico, especialmente con respecto a la vitamina D, ácidos grasos poliinsaturados y alimentos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.

PALABRAS CLAVE: esclerosis múltiple, nutrición, vitaminas, ácidos grasos

Índice geral

i.	Índice de figuras.....	9
ii.	Índice de tabelas.....	11
iii.	Abreviaturas e siglas.....	13
I.	Introdução	17
II.	Desenvolvimento.....	19
1.	Definição Esclerose Múltipla.....	19
1.1.	Etiologia.....	21
1.2.	Epidemiologia.....	22
1.3.	Tipos de Esclerose Múltipla.....	23
1.4.	Manifestações Clínicas.....	25
1.5.	Diagnóstico.....	26
1.6.	Tratamento.....	33
1.7.	Pronóstico.....	37
2.	Aspetos nutricionais na Esclerose Múltipla.....	37
3.	Ácidos gordos na Esclerose Múltipla.....	44
4.	Importância dos Antioxidantes na Esclerose Múltipla.....	48
5.	Importância das Vitaminas na dieta.....	52
5.1.	Vitamina A.....	54
5.2.	Vitamina C.....	57
5.3.	Vitamina D na Esclerose Múltipla.....	59
5.4.	Vitamina B12 na Esclerose Múltipla.....	64
III.	Conclusão.....	71
iv.	Bibliografia.....	75

Índice de figuras

Figura 1: Estrutura do neurónio e a diferença da bainha de mielina num nervo normal e num nervo danificado.....	20
Figura 2: Prevalência global da esclerose múltipla por 100000 habitantes.....	23
Figura 3: Imagens da EM das áreas de desmielinização e lesão na medula espinhal....	28
Figura 4: Multiple Sclerosis Severity Score (EDSS).....	32
Figura 5: Alvos farmacológicos e os fármacos moduladores utilizados no tratamento da Esclerose Múltipla.....	35
Figura 6: Estrutura das gorduras e ácidos gordos.....	45
Figura 7: Síntese da homocisteína.....	65

Índice de tabelas

Tabela 1: Principais sinais e sintomas na Esclerose Múltipla.....	26
Tabela 2: Critério de McDonald para diagnóstico de EM.....	27
Tabela 3: Expanded Disability Status Score (EDSS).....	30
Tabela 4: Fontes alimentares dos principais micronutrientes envolvidos na EM.....	35
Tabela 5: Terapêutica modificadora da EM de segunda linha.....	43
Tabela 6: Fontes endógenas e exógenas de geração de radicais livres	49
Tabela 7: Fontes alimentares de compostos fenólicos e taninos.....	51
Tabela 8: Classificação das principais vitaminas hidrossolúveis.....	53
Tabela 9: Classificação das principais vitaminas lipossolúveis.....	53
Tabela 10: Classificação dos níveis plasmáticos de calcitriol e níveis de vitamina D...	62

Abreviaturas e Siglas

AA: Ácido araquidónico

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AG: Acetato de glatirâmer

AGPI : Ácidos gordos poliinsaturados

AGPI n-3: Ácidos gordos ómega-3 (ácido α -linoleico)

AGPI n-6: Ácidos gordos ómega-6 (ácido linoleico)

AGS : Ácidos gordos saturados

AhR : Hidrocarboneto de arilo

ALA - Ácido α -linolénico

AP-1: Proteína 1

ARN: Ácido ribonucleico

BHE: Barreira hematoencefálica

CBS: Enzima cistationina B sintetase

CD4+: Células T auxiliares

CoQ10: Coenzima Q10

DGS: Direção geral de saúde

DHA: Ácido docosa-hexaenoico

EAE : Encefalomelite autoimune experimental

EDSS: Escala ampliada do estado de incapacidade (Expanded Disability Status Score)

EM: Esclerose múltipla

EMPP: Esclerose Múltipla primária progressiva

EMPR: Esclerose Múltipla progressiva-recorrente

EMRR: Esclerose Múltipla recorrente-remissiva

EMSP: Esclerose Múltipla secundária progressiva

EPA: Ácido eicosapentaenoico

ERO: Espécies reactivas de oxigénio

HHV: Herpesvírus

IL: Interleucina

INF: Interferão

INF- γ : Interferão-gama

IV: Vía intravenosa

LPS: Lipopolisacárido

MMP: Metaloproteinases

MSSS: Multiple Sclerosis Severity Score

MTHFR: Metilenotetrahidrofolato redutase

NAA: N-acetil-aspartato

NF-Kb: Fator de transcrição nuclear kappa B

NK: células Natural killer

PE: Potenciais evocados

PET: Potenciais evocados auditivos

PESS: Potenciais evocados somatossensoriais

PEV: Potenciais evocados visuais

RM: Ressonância magnética

RL: Radicais livres

ROS: Radicais superóxido

SI: Sistema imune

SIC: Síndrome clinicamente isolada

SN: Sistema nervoso

SNC: Sistema nervoso central

TDM: Terapia modificadora da doença

TNF- α : Fator de necrose tumoral

TIMP: Tissue inhibitor of metaloproteinase

OMS: Organização Mundial de Saúde

UVB: Radiação ultravioleta

VA: Vitamina A

VDR: Recetores da vitamina D

1,25-(OH) $_2$ D $_3$: Calcitriol (vitamina D)

25(OH)D: Calciferol

I. Introdução

O SI têm como função principal a proteção do hospedeiro de agentes infecciosos, pelo que quando os mecanismos de defesa são dirigidos contra o próprio hospedeiro, surgem as doenças autoimunes. A esclerose múltipla é uma das principais doenças autoimunes neurodegenerativa, na qual, as células de defesa do organismo atacam o sistema nervoso central (SNC), destruindo a bainha de mielina, proteína fundamental na transmissão do impulso nervoso. (1) Embora a etiologia e patologia da doença sejam pouco conhecidas, sabemos que têm uma base imune e ocorre nos doentes geneticamente suscetíveis.

Esta alteração é mediada pelo SI que afeta o SNC e é caracterizada pelo aparecimento de lesões inflamatórias focais, em forma de placas, na substância branca do cérebro, o que impede o correto funcionamento das fibras nervosas das células. As fibras nervosas das células do sistema nervoso (SN) estão revestidas por uma bainha nomeada mielina, que é essencial para a correta propagação dos estímulos. Não ocorrendo a comunicação entre os neurônios, resulta em lesões no SNC, tornando o indivíduo gradualmente sem funções motoras e cognitivas. Nesta patologia a mielina é destruída e caracteriza-se pela lesão axonal, presença de cicatrizes gliais e infiltrado inflamatório constituído por linfócitos, macrófagos e mediadores da resposta imune, impedindo uma adequada comunicação entre o cérebro e o organismo. (2)(3)(4) Para que se dê esta destruição terá que ocorrer uma reação inflamatória, o que leva à lesão das próprias células nervosas, causando perda permanente de diversas funções, dependendo das zonas afetadas. O processo inflamatório ocorre mediante a ativação periférica dos linfócitos T, que podem cruzar a barreira hematoencefálica (BHE) pela expressão de moléculas de adesão na superfície dos linfócitos no SNC. (5) Os linfócitos favorecem a proliferação de linfócitos T citotóxicos, a síntese de anticorpos e a ativação da micróglia, resultando na perda da mielina e lesão dos oligodendrócitos. Durante um ataque desmielinizante, a taxa de transmissão dos impulsos nervosos é reduzida, o que leva às manifestações clínicas que caracterizam a EM. A reversibilidade dos sintomas pode ser parcial ou total. Entre outros fatores, depende da redistribuição dos canais de sódio por toda a extensão do fragmento desmielinizado e também da capacidade de mielinização dos oligodendrócitos. (5)

A característica clínica mais significativa da EM é sua enorme variabilidade. Os sintomas e sinais dependem de sua localização nas lesões desmielinizantes, que podem ocorrer ao longo dos neurônios. As manifestações clínicas mais frequentes são as alterações sensitivas, piramidais e cerebelares. A expectativa de vida após o diagnóstico de EM é de 25 a 35 anos.

Atualmente, não existe tratamento para prevenir ou reverter completamente a deterioração progressiva do SN. No entanto, é frequente a utilização de medicamentos específicos, como imunossuppressores, antiinflamatórios, glicocorticóides e métodos complementares, não havendo uma terapia nutricional específica. Como é impossível agir sobre a causa, as terapias disponíveis, embora se tornem mais eficazes, ainda não permitem a cura além da ausência de efeitos colaterais. A própria doença pode desencadear deficiências nutricionais e corrigi-las pode melhorar o prognóstico e a qualidade de vida.

Nesta revisão, é estudado o papel dos alimentos e de alguns suplementos nutricionais na regulação da atividade da EM, na modulação da inflamação e alívio dos sintomas. O objetivo é determinar se existe evidência científica de que uma alimentação e/ou nutrição adequadas podem desempenhar um papel importante na prevenção e melhoria da EM. Em especial de alguns nutrientes como as vitaminas A, C, D e B12, os ácidos gordos ômega 3 e 6 e as propriedades antioxidantes na patogénese, sintomatologia e evolução na terapêutica da EM. Esta revisão também analisa a importância dos antioxidantes dietéticos nas estratégias de defesa dos organismos contra os radicais livres (RL), que estão envolvidos não somente com a atividade patológica, mas também com a fisiologia intrínseca do neurônio. Um extenso número de diferentes lesões pode ocorrer no ADN devido à ação de RL. O estudo dos RL e antioxidantes tornou-se particularmente popular nos últimos anos. O facto de usar agentes antioxidantes representa uma nova abordagem para inibir o dano causado pelo excesso de RL.

A qualidade de vida e a alimentação adequada são consideradas medidas significativas de impacto nas doenças crónicas.

II. Desenvolvimento

1. Definição Esclerose Múltipla

A EM é uma doença autoimune, inflamatória e degenerativa, caracterizada pela sua anatomia patológica, no aparecimento de focos de lesão na substância branca, denominadas placas, que produz inflamação e destruição da bainha de mielina das células nervosas no SNC. (1)(2)(3)(4)

Esta doença crónica caracteriza-se como um distúrbio progressivo mediado pelo SI que atinge o SNC e envolve a infiltração local de glóbulos brancos que leva ao processo de inflamação e degeneração neuronal. (6) Estes processos conduzem ao bloqueio ou atraso da neurotransmissão formando-se tecido cicatricial (“esclerose”) em várias áreas no SNC (“múltipla”), com subsequente deterioração das funções neurológicas. (6) A mielina é a bainha protetora que envolve as fibras nervosas dos axónios dos neurónios e permite o aumento da velocidade de transmissão dos impulsos nervosos, levando a uma resposta neuronal mais rápida. (5) Quando a bainha de mielina é destruída (figura 1), o impulso nervoso não consegue ultratrasspassar o fragmento danificado e a velocidade de condução eléctrica saltatória diminui. (5) O dano axonal é produzido pela desmielinização e proliferação anormal dos canais de sódio na membrana, com entrada do sódio ocorre a saída do cálcio e causa degeneração neuronal. O dano axonal cumulativo correlaciona-se com a incapacidade irreversível, justificando-se, assim, a irreversibilidade neurológica da doença. (7) A destruição da mielina dos axónios pode ocorrer em diferentes locais e de forma aleatória, por se tratar de uma reação inflamatória e autoimune mediada pelos linfócitos T. (5) O processo inflamatório das lesões é definido pela combinação de quatro fatores: a) atividade inflamatória na parede vascular; b) expressão antigénica; c) presença de expressão de interleucina (IL) d) rutura da BHE. (8)

A ativação periférica dos linfócitos T ocorre como resposta ao reconhecimento de um antígeno e com ajuda das metaloproteinases (MMPs) causam alterações na BHE liberando células T auxiliares (CD4+) para o espaço perivascular do SNC. (9)(3) As MMP são importantes biomarcadores da EM, pois contribuem para o dano inflamatório da mielina e da integridade da BHE. Elas possuem um papel importante no metabolismo celular, nomeadamente na degradação de constituintes da matriz extracelular. A sua efetividade farmacológica pode ver-se reduzida pela ação de

inibidores tecidulares endógenos ou TIMPs, que são inibidores específicos que ocorrem naturalmente no organismo. (10) Os linfócitos ativados proliferam e são divididos em dois tipos segundo o efeito que produzem; os Th1 libertam citocinas inflamatórias que ativam macrófagos que ajudam na desmielinização e os Th2 libertam citocinas antiinflamatórias IL-4, IL-10 que tendem a diminuir o estado pró-inflamatório do SI e induzem à proliferação de células B e à consequente síntese de anticorpos por parte destas. (2) Uma vez no SNC, os linfócitos T reagem com antígenos da mielina e secretam citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente interleucina-1 (IL-1), o fator de necrose tumoral alfa (TFN- α) e o interferão-gama (INF- γ), provocando a lesão dos oligodendrócitos e da membrana de mielina. (5)(11) A liberação de citocinas pró-inflamatórias ativa os macrófagos, que são as células que dão início às lesões na EM, fagocitando a mielina, promovem a desmielinização ativa por secreção de citocinas, radicais livres de oxigénio e enzimas proteolíticas. (7) A BHE é destruída no processo inflamatório e desta forma, existe um aumento da permeabilidade vascular. (9) Além disso, os linfócitos B e os macrófagos são recrutados como parte da resposta inflamatória. Os linfócitos B produzem bandas oligoclonais e libertam citocinas que degradam a bainha de mielina, enquanto que os macrófagos fagocitam os oligodendrócitos e consequentemente ocorre destruição dos axónios. Desta destruição, surgem os sintomas associados à EM. (5) O grau de lesão da mielina, dos oligodendrócitos e do dano axonal varia de uns pacientes para outros. As lesões variam desde edema e moderada desmielinização à completa destruição tecidular. (12) A figura 1 apresenta a estrutura de um neurónio e a diferença entre a bainha de mielina num nervo normal e num nervo danificado:

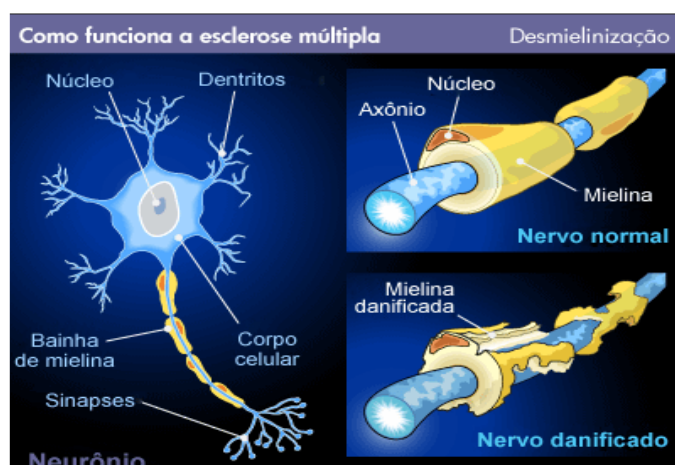


Figura 1: Estrutura do neurónio e diferença entre a bainha de mielina num nervo normal e num nervo danificado.

Clinicamente distinguem-se ataques de disfunção do SNC em estádios iniciais e deterioração neurológica e progressiva em estádios tardios. (13) A avaliação clínica por vezes é inexata mas absolutamente necessária para poder comparar a evolução de cada paciente de forma objetiva e avaliar o tipo de tratamento. (7) O curso da doença é imprevisível e há uma grande variedade de sintomas neurológicos que influenciam a condição motora, sensitiva e cerebral, o que dificulta uma avaliação normal. (7) A escala mais usada com reconhecimento geral e universal é a escala ampliada do estado de incapacidade (EDSS) é uma ferramenta fácil de aplicar que permite determinar o grau de incapacidade dos pacientes. (14) Mede aspetos diferentes de deterioração neurológica, pois quantifica a danificação de vários sistemas. Há que ter em conta três aspetos para avaliar a resposta ao tratamento e a evolução do paciente; o número de recaídas, a EDSS e evidências de alterações na ressonância magnética (RM). (7)

1.1. Etiologia

A sua etiologia ainda não está bem esclarecida, mas supõe-se que as causas possam ser multifatoriais, tais como: fatores genéticos, ambientais e imunológicos, mecanismos autoimunes com perda da tolerância para os antígenos da mielina, presença de uma infeção viral persistente ou produção de moléculas estruturalmente semelhantes entre antígenos virais e proteínas da mielina. (4)

Estudos genéticos refletem como a EM é 10-50 vezes mais frequente em familiares de afetados. Naqueles indivíduos geneticamente predispostos, afetados por um determinado fator ambiental desconhecido, uma cascata de reações imunes do tipo humoral é desencadeada e origina o surto da EM. A evidência para o papel de fatores genéticos na EM deriva fundamentalmente de estudos populacionais tendo sido descritas formas familiares de EM sugerindo uma transmissão autossómica dominante. Realizaram-se estudos em diferentes países e mostraram que os familiares de primeiro grau dos doentes com EM tem maior risco de apresentar a doença. (3)

Estudos epidemiológicos mostraram que a EM é vulnerável às infeções, às hormonas sexuais e ao stress em alguns pacientes. Sabe-se que alguns vírus que estão presentes no SNC, membros da família dos herpesvírus (HHV) são candidatos interessantes na patogénese da doença. No curso da infeção viral primária, os HHV infetam células do SNC e podem permanecer em fase latente para posteriormente se

reativarem e causarem a doença sintomática ou não sintomática. (12) Vários estudos têm apontado o papel do vírus EBV, HSV e HHV-6 na EM, mas na atualidade não está demonstrado que nenhum vírus específico seja responsável por esta doença. Existem dados que sugerem que as hormonas podem estar implicadas na atividade da doença, pois foi demonstrado que a suscetibilidade de vir a padecer da doença é maior nas mulheres e quando a doença aparece entre os 40 e 50, que coincide com a idade da menopausa natural, situação em que declinam os níveis de estrogénios. Dados experimentais e clínicos sugerem que as hormonas sexuais podem ter ações antioxidantes e antiinflamatórias. (12)

No que diz respeito aos fatores ambientais envolvidos nesta patologia, um estudo recente confirmou que a exposição ao sol está consistentemente associada a um menor risco da doença o que sugere um efeito de latitude sobre esta condição. (1) Outros fatores que podem ser associados a EM são: climas frios, com muita precipitação e humidade, a ingestão abundante de ácidos gordos de origem animal, a infeção por vírus (vírus Epstein-Barr) e o tabagismo, entre outros. (2)(5)(15)(16)

1.2. Epidemiologia

A EM constitui uma das causas mais frequentes de incapacidade neurológica em adultos jovens atingindo aproximadamente 2,5 milhões de pessoas da população mundial, segundo a OMS. (1)(2)(3)(17) De acordo com dados da Sociedade Portuguesa de EM estima-se que afete cerca de 6 mil indivíduos em Portugal, sendo a prevalência 40/100.000 habitantes. (17)(18) Estudos realizados por Kurtzke, sobre a incidência e a distribuição geográfica permitiram dividir o mundo em três zonas. As zonas de baixa prevalência incluíam as regiões da África e da Ásia. As zonas de média prevalência representavam o sul da Europa e dos Estados Unidos e a maior parte da Austrália. Zonas de alta prevalência compreendiam o norte dos Estados Unidos da América e da Europa, o sul do Canadá e da Austrália e a Nova Zelândia. Esses estudos conferiam uma medida de variação referente à latitude na distribuição da EM. (8) A incidência aumenta gradualmente em países localizados longe do equador, cujo clima progride de quente para frio. (1) A taxa de mortalidade é de 0,35 por cada 100000 habitantes por ano. (3)

Pode atingir pessoas entre os 15 e os 60 anos, no entanto, o pico de maior incidência ocorre entre os 20 e os 40 anos de idade, sendo pouco frequente antes da adolescência e depois dos 60 anos e tendo maior incidência nas mulheres e em indivíduos geneticamente suscetíveis. (2)(12) Relativamente à distribuição étnica, a EM é menos comum em índios, orientais e raça negra, sendo considerada mais comum em caucasianos. Porém, alguns estudos brasileiros demonstraram a existência de 30% de pessoas de raça negra entre os doentes de EM. (8)

A prevalência global da EM está representada na figura 2. Os traços de prevalência variam muito entre os grupos étnicos que vivem em países de baixo e alto risco. (2) Existe uma distribuição de características irregulares em todo o mundo, detetando-se maiores frequências entre os 40° e 60° de latitude norte. (3)

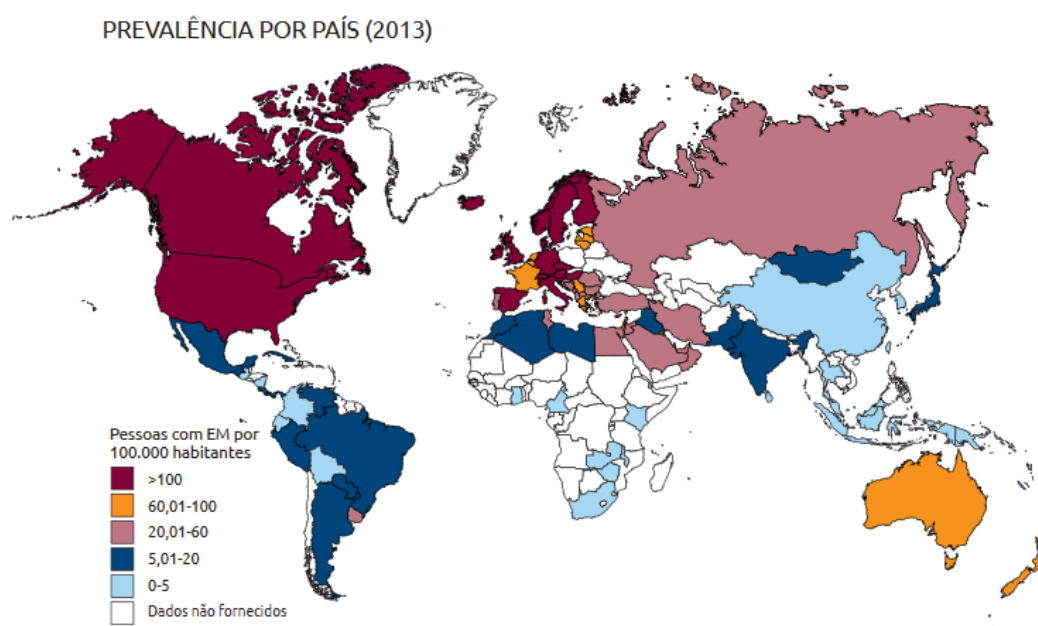


Figura 2: Prevalência global da esclerose múltipla por 100.000 habitantes

1.3. Tipos de Esclerose Múltipla

A evolução da doença é altamente variável, pois depende da severidade das lesões que geralmente se desenvolvem em momentos e locais diferentes do SNC, pelo

que se definem diferentes formas de EM. (19)(20) Nos quatro tipos de EM clinicamente definidos, cada um pode apresentar diferentes sintomas e sinais. (20)

A primeira apresentação da doença, designada de síndrome clinicamente isolado (SCI), é um episódio agudo de sintomas neurológicos que afeta os nervos óticos, a medula espinhal e o tronco cerebral. Conforme o curso clínico da patologia, a EM pode ser classificada como remitente ou progressiva. (19) Na maioria dos pacientes, a EM é caracterizada por surtos ou ataques com sintomas clínicos recorrentes, seguidos por recuperação total ou parcial, o que define o aparecimento da EM recidivante-remitente ou EMRR também conhecida como surto/remissão. (19)(20) Este é o tipo mais comum, pois ocorre em aproximadamente 55% dos casos e é caracterizado por inflamação e desmielinização na área focal, que desaparece com o tempo e conduz à recuperação. (20)

A maioria destes doentes desenvolve posteriormente a EM secundariamente progressiva. As formas progressivas da EM incluem a EM progressiva primária (EMPP) e a secundária (EMSP). O segundo tipo mais comum de EM é a EMSP representando cerca de 30% dos casos e é caracterizada por recaídas iniciais de EMRR que são substituídas por declínio funcional progressivo, ao longo do curso da doença. Essas pessoas inicialmente têm disfunção neurológica reversível, mas por motivos desconhecidos, a degeneração axial pode causar danos irreversíveis. (20) Os pacientes deste grupo não respondem às terapias antiinflamatórias atuais. (5) Na EMPP apenas 10% dos pacientes apresentam sintomas. Caracteriza-se pela incapacidade progressiva constante sem fases remitentes. Os indivíduos com este subtipo clínico sofrem danos irreversíveis que provocam uma progressão lenta para o aumento da deficiência com pouco ou nenhum alívio sintomático. (20)(16) A forma progressiva-recorrente ou EMPR é a menos frequente e é caracterizada por uma deterioração gradual desde o início dos sintomas, semelhante à EMPP, mas também envolve crises agudas ou recorrências, com ou sem recuperação total, mas com progressão contínua entre os surtos. (9)(20)(16)

Pensa-se que ocorre transição de EMRR a EMSP quando se alcança um limite de perda axonal e a capacidade compensatória do SNC é superada, o que resulta numa progressão constante dos sintomas neurológicos permanentes. Esta é uma das razões do

êxito limitado das terapias imunomoduladoras, que apesar de atrasarem a progressão da EM, não conseguem prevenir a deterioração neurológica. (5)

1.4. Manifestações Clínicas

As alterações causadas pela inflamação, a desmielinização e o dano axonal da EM, desenvolvem uma grande variedade de manifestações clínicas com diferentes graus de severidade, mas com a acumulação progressiva destas lesões, a doença evolui até causar uma incapacidade grave. (2)(21) Depende das zonas destruídas da mielina apresentam-se sintomas sensitivos ou motores com alterações do equilíbrio ou de visão. (1)

As manifestações clínicas mais frequentes são as alterações sensitivas, piramidais e cerebrais. Os sintomas mais comuns em relação ao foco de desmielinização incluem os transtornos sensitivos, pois apresentam esta forma entre 45-50% dos pacientes. As alterações visuais mais relevantes são diminuição da perceção visual, visão turva (nefrite ótica) e visão dupla (diplopia), causadas pela danificação do nervo ótico. (3)(7)(8) Os sinais piramidais englobam fraqueza dos membros, caracterizada pela perda de força, especialmente nas pernas, dificuldade em andar e espasticidades. As alterações cerebrais estão relacionadas com a coordenação motora, tremores, vertigens e o equilíbrio. (3)(8)

A fadiga é a queixa mais comum sendo assim o sintoma mais limitante, pois pode significar menor tolerância às atividades diárias. Esta foi diagnosticada em 87% dos pacientes e piora com o aparecimento de alterações piramidais. Também estão presentes as alterações do sono e elevados índices de depressão (50% dos doentes). (8) Apesar de serem menos frequentes, existem outros sintomas e sinais que podem aparecer no começo da patologia, por exemplo a disfagia, ataxia, paralisia facial ou vertigens, causadas pela disfunção do tronco cerebral. (3)(8)

A tabela 1 representa os sintomas e os sinais mais frequentes nos indivíduos com EM:

SINTOMAS	%	SINTOMAS	%
Debilidade muscular	65-100	Vertigens	7-27
Espasticidade	73-100	Disfunção vesical	49-93
Alteração dos reflexos	62-98	Disfunção intestinal	39-64
Dor	11-37	Disfunção sexual	33-59
Ataxia	37-78	Depressão	8-55
Tremores	36-81	Alterações cognitivas	11-59
Nervos cranianos V, VII, VIII	5-52	Fadiga	59-85

Tabela 1: Principais sintomas e sinais da EM.

1.5. Diagnóstico

O diagnóstico da EM é muito difícil de fazer porque não existe um único teste que confirme a doença. O processo de diagnóstico requer existência de propagação no tempo e no espaço do dano inflamatório e deve incluir a análise de sintomas, indícios e testes. Os indícios são sinais da doença avaliados mediante vários exames realizados por um médico, como por exemplo: reação anormal das pupilas, mudanças na fala, alteração dos reflexos, problemas de coordenação, alterações sensoriais e mostras de espasticidade ou debilidade de braços ou pernas. Os testes são feitos no laboratório e podem ser o elemento decisivo do processo de diagnóstico: ressonância magnética (RM), potenciais evocados (PE) e análise do fluido cérebro espinal (punção lombar) e sangue. (7)

É necessário realizar estudos com o objetivo de confirmar ou descartar os sintomas da doença. Os critérios de diagnóstico continuam a evoluir e desde 2001 utiliza-se o critério McDonald, que se baseia na clínica e no estudo de RM. Este tipo de critério de diagnóstico permite que alguns pacientes sejam diagnosticados com EM com um único surto clínico consoante o tempo e o espaço, o que reduz o número de pacientes que seriam diagnosticados como SCI. (2)(19)

A tabela 2 descreve as apresentações clínicas para o diagnóstico da EM segundo o critério de McDonald:

Apresentação Clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM
Dois ou mais surtos; evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões ou evidência clínica objetiva de uma lesão com evidência histórica razoável de ataque prévio.	Nenhum
Dois ou mais ataques; evidência clínica objetiva de uma lesão	Disseminação no espaço, demonstrada por: -Uma ou mais lesões T2 na RM em pelo menos duas de quatro regiões típicas de EM do SNC (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinal) Ou -Aguardar um ataque clínico adicional, implicando um local diferente no SNC.
Um surto; evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: -Presença simultânea de lesões assintomáticas contrastadas com gadolínio e não contrastadas em qualquer momento, Ou -Nova(s) lesão(ões) T2 e/ou contrastada(s) com gadolínio na RM de acompanhamento, independentemente do momento da sua execução em relação a uma ressonância basal Ou -Aguardar um segundo ataque clínico
Um surto; evidência clínica objetiva de uma lesão (síndrome clinicamente isolado)	Disseminação no espaço e no tempo, demonstrada por: Para disseminação no espaço: -Uma ou mais lesões T2 em pelo menos duas de quatro regiões típicas de EM do SNC (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinal) Ou -Aguardar um segundo ataque clínico implicando um local diferente do SNC E Para disseminação no tempo: -Presença simultânea de lesões assintomáticas contrastadas com gadolínio e não contrastadas em qualquer momento Ou -Nova(s) Lesão(ões) T2 e/ou contrastada(s) com gadolínio na RM de acompanhamento, independentemente do momento de sua execução em relação a uma ressonância basal Ou -Aguardar um segundo ataque clínico
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)	Um ano de progressão da doença (determinada de modo retrospectivo ou prospectivo) Mais Dois dos três critérios seguintes: -Evidência de disseminação no espaço no cérebro, com base em um ou mais lesões T2+ nas regiões periventricular, justa cortical ou infratentorial características da EM -Evidência de disseminação no espaço na medula espinal com base em duas ou mais lesões T2+ na medula espinal -LCR positivo (evidência de bandas oligoclonais na focalização isoeletrica e/ou índice elevado de IgG)

Tabela 2: Critério de McDonald para diagnóstico de EM

A RM permite um diagnóstico precoce e sensível, determina a extensão e natureza das lesões. Muitas vezes, estas imagens precedem o aparecimento de sintomas clínicos. (3) A espectroscopia avalia a quantidade de N-acetil-aspartato (NAA) no SNC. O NAA é sintetizado nas mitocôndrias e está relacionado com a atividade neuronal e axonal. O pico da NAA já foi reduzido nas fases iniciais da doença, tanto nas lesões como na matéria branca. O grau de redução de NAA está correlacionado com o grau de inflamação e a evolução da doença, portanto a redução do NAA nos tecidos pode refletir danos funcionais ao axônio devido à desmielinização inflamatória, metabolismo neuronal alterado ou diminuição do número de axônios. (12) Vários métodos quantitativos de RM ajudaram a uma melhor compreensão da patogenia da EM. (9)

A figura 3 representa três imagens realizadas com RM a um paciente saudável e outro paciente com EMRR. As primeiras duas imagens mostram a comparação de um indivíduo saudável e outro indivíduo com EMRR, sendo a segunda a que representa múltiplas lesões hiperintensas com predominância periventricular. As lesões são geralmente ovoides ou redondas e seus grandes eixos são perpendiculares à superfície do ventrículo. A terceira imagem demonstra duas lesões típicas na medula espinhal. A primeira está localizada na parte dorsal da medula espinhal cervical e a segunda está localizada na parte superior da medula espinhal torácica. As lesões típicas de EM têm menos de dois segmentos do corpo vertebral de comprimento. (22)



Figura 3: Imagens das áreas de desmielinização na EM.

Os PE são registos de potenciais elétricos formados no SNC após estimulação de um órgão sensitivo/sensorial periférico. Eles informam sobre o correto funcionamento e a sua utilidade consiste em descobrir vias afetadas que ainda não apresentaram nenhuma manifestação clínica. (21) Os mais utilizados são os auditivos (PET) sendo os menos sensíveis, os somatossensoriais (PESS) e os visuais (PEV) com uma sensibilidade de 75%. (3) Consoante a presença de cicatrizes, estes podem mostrar ao longo das vias nervosas se houve ou não uma diminuição no fluxo de mensagens. (13)

Uma vez diagnosticada a EM, a gravidade da incapacidade deve ser quantificada. Uma medida amplamente utilizada de comprometimento neurológico na EM é a escala expandida do estado de incapacidade ou EDSS, que permite quantificar o grau de incapacidade. Este sistema de classificação é frequentemente usado para padronizar a gravidade e a progressão da EM. O score EDSS é baseado em testes neurológicos e um exame dos sistemas funcionais, que são áreas do SNC que controlam as funções corporais. Esses sistemas funcionais permitem aos neurologistas determinar uma pontuação para cada um deles: piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensorial, intestinal e vesical, visual, cerebral. Depois de examinar esses sistemas, um neurologista fará a pontuação do paciente com base em suas descobertas. O escore EDSS varia de 0,0 (exame neurológico normal) para 10,0 (morte devido à EM). EDSS de 1,0 a 4,5, os doentes são capazes de deambular, enquanto no intervalo de 6,0-9,5 indica uma disfunção significativa. (23)

O EDSS tem algumas desvantagens por ser uma medida subjetiva que pode mudar com frequência. As medições de EDSS não avaliam a duração da doença ou a diferença nas taxas de progressão da doença. Por exemplo, uma pessoa que tem uma pontuação de 6.0 após cinco anos tem um padrão muito diferente de progressão do de uma pessoa com uma pontuação de 5.0 após 10 anos. (23)

A tabela 3 representa a EDSS (Expanded Disability Status Score) do estado funcional:

0,0 = Exame neurológico normal (todos os estados funcionais (EF) grau 0)	5,5 = Deambulação sem ajuda ou descanso por \geq 100 m.
1,0 = Sem incapacidade (sinais mínimos em um EF grau 1)	6,0 = Necessidade de assistência unilateral para deambular cerca de 100m com ou sem repouso
1,5 = Sem incapacidade (sinais mínimos em mais de um EF (mais de um grau 1)	6,5 = Necessidade de assistência bilateral constante para andar cerca de 20m sem repouso
2,0 = Incapacidade mínima em um EF (um EF grau 2, outros grau 0 ou 1)	7,0 = Incapaz de deambular além de cerca de 5m mesmo com apoio; essencialmente restrito à cadeira-de-rodas; capaz de andar de cadeira-de-rodas e transferir-se
2,5 = Incapacidade mínima em dois EF (dois EF grau 2, outros grau 0 ou 1)	7,5 = Incapaz de deambular mais que alguns passos; restrito à cadeira-de-rodas; pode necessitar de ajuda para transferir-se
3,0 = Incapacidade moderada em um EF (um EF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade leve em três ou quatro EF (três/quatro EF grau 2, outros grau 0 ou 1) embora com deambulação plena.	8,0 = Essencialmente restrito ao leito ou cadeira, ou transportado em cadeira-de-rodas, mas fora do leito na maior parte do dia; mantém funções de autocuidados; uso geralmente eficaz dos braços
3,5 = Deambulação plena com incapacidade moderada em um EF (um EF grau 3) e um ou dois EF grau 2; ou dois EF grau 3; ou cinco EF grau 2 (outros 0 ou 1)	8,5 = Essencialmente restrito ao leito durante a maior parte do dia; algum uso eficaz dos braços; mantém algumas funções de autocuidados
4,0 = Deambulação, sem ajuda ou descanso por \geq 500 m	9 = Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar e alimentar
4,5 = Deambulação sem ajuda ou descanso por \geq 300 m.	9,5 = Paciente totalmente incapacitado no leito. Incapaz de comunicar ou alimentar
5,0 = Deambulação sem ajuda ou descanso por \geq 200 m.	10 = Morte por EM

Tabela 3: Expanded Disability Status Score (EDSS)

Score do Estado Funcional (continuação da tabela 3)

A. Funções Piramidais**0** = Normal**1** = Sinais anormais sem incapacidade**2** = Incapacidade mínima**3** = Paraparesia ou hemiparesia leve a moderada ou monoparesia grave**4** = Paraparesia ou hemiparesia acentuada ou tetraparesia moderada; ou monoplegia**5** = Paraplegia, hemiplegia ou tetraparesia acentuada**6** = Tetraplegia**B. Funções Cerebrais****0** = Normal**1** = Sinais anormais sem incapacidade**2** = Ataxia leve**3** = Ataxia moderada do tronco ou de membros**4** = Ataxia intensa de todos os membros**5** = Incapaz de efetuar movimentos coordenados devido á ataxia**C. Funções do Tronco Cerebral****0** = Normal**1** = Apenas sinais**2** = Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve**3** = Nistagmo grave, fraqueza acentuada dos músculos extraocular ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos**4** = Acentuada disartria ou outra incapacidade acentuada**5** = Incapacidade de deglutir ou falar**D. Funções Sensoriais****0** = Normal**1** = Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1 ou 2 membros**2** = Leve diminuição na sensação tátil ou sensação de dor ou percepção e/ou diminuição moderada da vibratória em 1 ou 2 membros; ou diminuição apenas da vibração em 3 ou 4 membros**3** = Diminuição moderada no tato ou da sensação de dor ou percepção, e/ou perda praticamente total de vibração em 1 ou 2 membros ou ligeira diminuição do tato ou da sensação dolorosa, e/ou diminuição moderada em todos os testes de proprioceptivos em 3 ou 4 membros**4** = Acentuada diminuição do tato ou da sensação de dor ou perda da percepção, isoladamente ou em combinação, em 1 ou 2 membros, ou diminuição moderada do tato ou sensação de dor e/ou diminuição acentuada em mais de 2 membros**5** = Perda (essencialmente) da sensibilidade de 1 ou 2 membros ou diminuição moderada do tato ou da sensação de dor e/ou perda da percepção na maior parte do corpo distal à cabeça**6** = Sensibilidade essencialmente perdida distal à cabeça**E. Funções Intestinal e Vesical****0** = Normal**1** = Hesitação, urgência ou retenção urinária leves**2** = Hesitação, urgência, retenção intestinal ou vesical moderadas ou incontinência urinária rara**3** = Incontinência urinária frequente**4** = Necessidade de cateterismo quase constante**5** = Perda da função vesical**6** = Perda das funções intestinal e vesical**F. Funções Visuais (ou óticas)****0** = Normal**1** = Escotoma com acuidade visual (corrigida) melhor do que 20/30**2** = Pior olho com escotoma, acuidade visual máxima (corrigida) de 20/30 a 20/59**3** = Pior olho com grande escotoma ou diminuição moderada dos campos, mas com acuidade visual máxima (corrigida) de 20/60 a 20/99**4** = Pior olho com diminuição acentuada dos campos e acuidade máxima (corrigida) de 20/100 a 20/200; grau 3 mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60 ou menos**5** = Pior olho com acuidade visual máxima (corrigida) abaixo de 20/200; grau 4 mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60 ou menos**6** = Grau 5 com acuidade visual máxima do melhor olho de 20/60 ou menos**G. Funções cerebrais (ou mentais)****0** = Normal**1** = Apenas alteração do humor (não afeta o *score* EDSS)**2** = Diminuição leve do raciocínio**3** = Diminuição moderada do raciocínio**4** = Diminuição acentuada do raciocínio**5** = Síndrome cerebral crônico – grave

Foi desenvolvido um novo score de gravidade, Multiple Sclerosis Severity Score ou Escala Global de Gravidade de EM (MSSS), que permite a comparação entre grupos de pacientes e é especialmente adaptado para estudos epidemiológicos. Este método relaciona as pontuações na EDSS à distribuição de incapacidade em pacientes com durações de doença comparáveis. O modelo foi testado quanto à sua estabilidade ao longo do tempo e à sua capacidade para comparar a progressão da doença usando dados de avaliação única. O MSSS global pode ser usado como uma tabela de referência para futuras comparações de deficiência. Embora útil para comparar grupos de pacientes, a flutuação de doença impede seu uso como preditor de incapacidade futura em um indivíduo. Este novo método usa a duração da doença com medidas EDSS para calcular o decil de uma pessoa no espectro de gravidade da EM. Cada decil corresponde a um padrão de deficiência ou progressão da doença. Desta forma, conhecendo o EDSS e a duração da doença, é possível prever aproximadamente o nível do estado funcional depois de 30 anos com EM. (23)

A figura 4 representa o modelo de método de Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS):

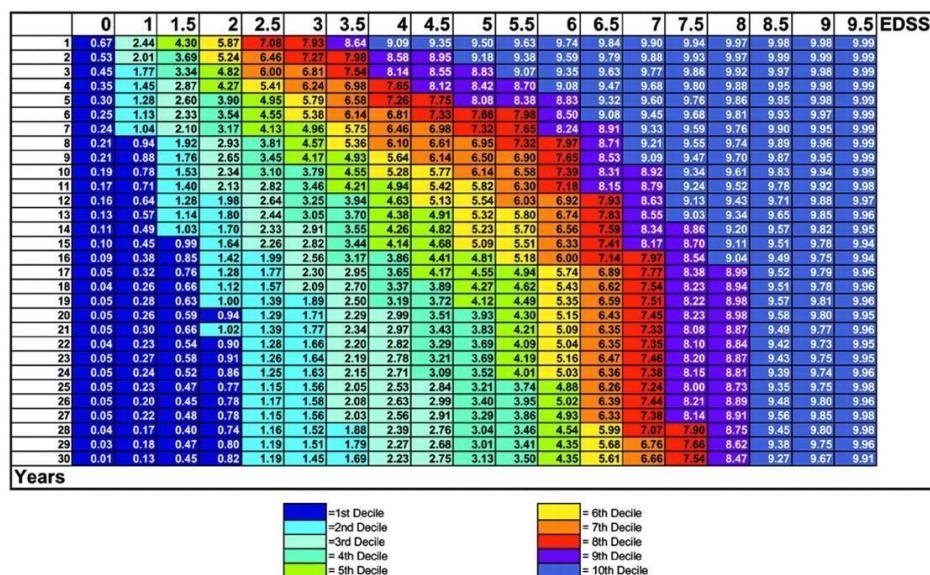


Figura 4: Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS)

1.6. Tratamento

Embora não haja nenhum tratamento eficaz contra a evolução, nem com efeito sobre as lesões produzidas, desenvolveram-se diversos fármacos e formas de administração que mostraram reduzir o número de surtos e a sua severidade e retardar a progressão clínica da doença; por isso é importante iniciá-lo o mais rápido possível. (14)(24) Os objetivos estão focados na prevenção da incapacidade, redução dos sintomas e restabelecimento da funcionalidade com o mínimo de efeitos secundários. (7) Estes aspetos requerem um enfoque individualizado baseado na tolerabilidade dos tratamentos. (13) A heterogeneidade patológica envolve diferentes alternativas terapêuticas nos distintos grupos de pacientes e vários cursos da doença. (12) Devido à falta de fármacos que estimulem e promovam a mielinização, o tratamento pode dividir-se em três grupos; o tratamento dos surtos com corticosteroides, o tratamento para prevenção de surtos e progressão da EM mediante terapia modificadora da doença (TMD) e o tratamento dos sintomas residuais. (7)(24)

No tratamento dos surtos, os glicocorticoides representam a primeira linha perante o aparecimento do surto. Os corticosteroides são hormonas pleiotrópicas que diminuem a expressão das moléculas de adesão dos leucócitos ativados e inibem a secreção das MMP nas células endoteliais dos vasos do SNC, implicadas na ruptura da BHE. (12) São administrados por via intravenosa (IV) a altas doses durante 3-5 dias. (24) O uso de metilprednisolona e a prednisolona são efetivos além de serem capazes de reverter os danos sofridos na BHE. (13) Reduzem a intensidade e diminuem a duração dos ataques mas não está demonstrado que afete à evolução a longo prazo. (24)(12)

Enquanto as TMD têm como principal objetivo a redução do número de surtos e sequelas, assim como frear a evolução da doença. (24) O uso de fármacos imunomoduladores é progressivamente menos efetivo, o que leva à progressão da doença porque os mecanismos patogénicos sofrem modificações. Ao início predominam os processos inflamatórios e nos estádios mais avançados há maior contribuição do processo neurodegenerativo. Encontram-se dentro deste grupo de fármacos: os interferões (IFN), o acetato de glatirâmer (AG), natalizumab, mitoxantrona, entre outros. (13)(9)

Os IFN são citocinas produzidas por células eucariotas que possuem propriedades antivirais imunomoduladoras e antiproliferativas. Classificam-se segundo

a sua especificidade antigénica em IFN- α , IFN- β e IFN- γ . Está demonstrado que IFN- β eleva a concentração sérica de TIMP-I em pacientes com EMSR reabilitando a BHE. O IFN- β une-se a recetores de membrana específicos que ativam determinados fatores de transcrição conduzindo à síntese de proteínas, tal como IL-10. (24) O primeiro fármaco aprovado como TMD foi o Betaferon® de administração subcutânea (SC). Depois foram aprovados diversos fármacos para administração intramuscular (IM), como Avonex® ou o Rebif® (administração SC).(24) Outro fármaco de primeira linha é o AG ou Copaxone®, é um polímero sintético que apresenta similitude imunológica com a proteína básica da mielina. O AG inibe a atividade dos linfócitos Th1 e promove a resposta celular de Th2, aumentando a produção de citocinas antiinflamatórias. Também se pode usar como alternativa ao IFN- β . Ao contrário do IFN- β , o AG não causa anormalidade na função hepática ou leucopenia nem está associado a depressão. (10)

O natalizumab® é um anticorpo monoclonal que atua como agente imunossupressor contra a integrina VLA-4, como tem sido demonstrado em estudos pré-clínicos. Atualmente é o fármaco mais potente autorizado para a EM reduzindo cerca de 70% a taxa de recaídas. (9) Este fármaco pode diminuir a atividade inflamatória e inibir a migração de células ao tecido afetado. (13) É utilizado em pacientes que não tiveram adesão terapêutica aos tratamentos anteriormente descritos ou em formas muito agressivas da doença. Apesar de serem menos eficazes, podem utilizar-se outros imunossupressores como corticoides, azatioprina, metotrexato ou ciclofosfamida. (24)

A mitoxantrona (Novantrone®) é outro fármaco imunossupressor muito eficaz em EM agressiva, reduzindo recaídas e mostrando um efeito potencial contra a doença, sendo também muito usado como agente quimioterápico do cancro. (9) Está indicada no tratamento dos doentes com EM recorrente altamente ativa associada à rápida evolução de incapacidade, para a qual não existe nenhuma opção terapêutica alternativa. (9)(13) Estes fármacos são especialmente eficazes na EMRR e EMSP. O tempo mínimo para determinar se há resposta é de 6-12 meses. Cerca de 6-8% dos pacientes apresentam intolerância o que leva à suspensão do tratamento. (21)

Em Portugal (25), segundo a norma 005/2012, da DGS, considera-se como terapêutica modificadora da EM de primeira linha consoante ao tipo de EM os seguintes fármacos (tabela 4):

FORMA DA DOENÇA	TERAPIA MODIFICADORA 1 ^a LINHA
SCI e surto-remissão (EMRR)	Acetato de glatirâmero (Copaxone®)
Suto-remissão grave em rápida evolução	Natalizumab® e Fingolimod
Progressiva-recidivante (EMPR)	Mitoxantrona
Secundária-progressiva (EMSP)	Extavia®, Rebif®, Avonex® e Mitoxantrona

Tabela 4: Terapêutica modificadora da EM de primeira linha consoante ao tipo de EM

A figura 5 apresenta os fármacos moduladores utilizados no tratamento da EM e os seus alvos farmacológicos principais:

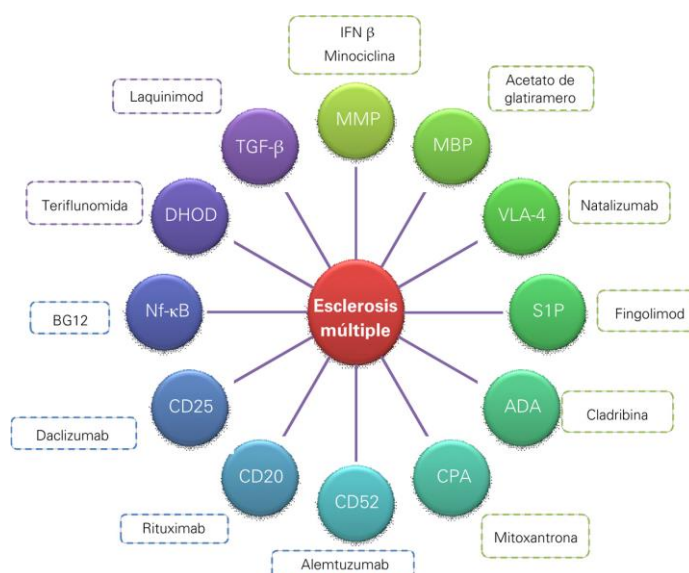


Figura 5: Alvos farmacológicos e os fármacos moduladores utilizados no tratamento da EM. (10)

No que diz respeito ao tratamento dos sintomas do paciente, deve-se ter em conta o curso clínico da doença. (7) Os sintomas associados aos surtos da EM têm repercussão na qualidade de vida e na capacidade funcional dos pacientes, motivo pelo qual eles devem ser combatidos numa perspectiva multidisciplinar. (24)

A fadiga ou intolerância ao calor é definida como a falta subjetiva de energia física e/ou mental que interfere no desenvolvimento das suas atividades habituais. Todos os indivíduos com EM apresentam este sintoma em algum momento da doença. Cerca de 50% dos pacientes com EM experimentam fadiga severa e outros sintomas neurológicos quando expostos ao sol. Deve ser diferenciado de depressão, com a qual pode coexistir em alguns casos. Dentro do tratamento farmacológico, a Amantadina têm-se mostrado eficaz em doses de 200mg/dia e é bem tolerada embora haja indivíduos que são refratários ao tratamento com o tempo. Foram positivos alguns resultados relatados com outros medicamentos, como aminopiridinas, inibidores da recaptação da serotonina e metilfenidato. (26)

A espasticidade pode ser leve e compensar parcialmente a alteração funcional causada pelo défice motor. Em casos mais graves, pode piorar a incapacidade de locomoção, aumentar a perda funcional e ser responsável pela dor. O tratamento inclui estratégias de fisioterapia como por exemplo, mobilizações articulares passivas, assistidas ou livres, exercícios de alongamento e posturas inibitórias. A crioterapia e a estimulação eléctrica são também medidas que ajudam a reduzir a espasticidade. O baclofeno é o medicamento mais eficaz sendo aconselhável iniciar o tratamento com uma dose baixa de 5-10mg / 8h e aumentar até atingir a dose máxima de 75-100mg /dia. Outros agentes usados são os benzodiazepínicos que podem ser especialmente úteis no controlo dos espasmos. (26)

A ataxia e as alterações da coordenação são difíceis de controlar e muito incapacitantes. Eles respondem a tratamentos farmacológicos como propanol, isoniazida e carbamazepina. (26) As alterações do trato urinário são muito frequentes no curso evolutivo da doença e constituem uma causa importante de incapacidade. A bexiga neurogénica é a principal causa de disfunção urinária, afetando cerca de 75% de todos os pacientes com EM. A noctúria também pode alterar o padrão de sono e agravam a fadiga crónica. A desmopressina, pode ser usada para reduzir a produção noturna de

urina e diminuir a noctúria. O tratamento eficaz da disfunção do trato urinário depende de um diagnóstico correto baseado no estudo urodinâmico. (26)

1.7. Pronóstico

A expectativa de vida depois do diagnóstico da EM é de 76.2% aos 25 anos. (7) (2) O pico de mortalidade está entre os 55 e 64 anos de vida, pois a doença reduz 7 anos a esperança de vida nestes pacientes. (3)(7) Observou-se que os pacientes mais velhos com aparição tardia, parecem apresentar uma melhor evolução do que os pacientes mais jovens. (7) Embora o pronóstico de cada pessoa seja difícil de avaliar, existem alguns sinais associados a um curso mais desfavorável da doença; idade superior a 40 anos, episódios frequentes durante os primeiros anos da doença, remissões incompletas, progressão rápida da doença e breve intervalo entre os dois primeiros surtos. (24)

2. Aspetos nutricionais na Esclerose Múltipla

A eleição da dieta deve basear-se no tipo de doença e no estado nutricional do paciente, caso este possua uma capacidade de digestão e de absorção normais. Uma vez diagnosticada a doença, deve-se avaliar o estado nutricional e atuar de forma a corrigir os possíveis desequilíbrios prevenindo a perda ou o ganho de peso, minimizando, assim, os sintomas associados à doença e melhorando a qualidade de vida do paciente. O papel da nutrição na EM não está totalmente estudado e, para além disso, atualmente, não existe nenhuma dieta específica, mas diversos estudos relacionados com a intervenção nutricional sugerem que a alimentação e/ou nutrição possam ser consideradas como um tratamento complementar para evitar a progressão da doença, por isso, podemos considerar que a nutrição é um possível fator de patogénese desta doença neurológica. (4) Embora não existam dados conclusivos para estabelecer uma dieta especial em pacientes com EM, a ingestão diária deve basear-se numa alimentação saudável recomendada para a população geral.

Apesar de pouco se saber sobre os hábitos alimentares e o estado nutricional de pessoas com EM, as experiências clínicas e os estudos individuais sugerem que estes pacientes apresentam uma tendência para diminuir a taxa de metabolismo em repouso, o

que se relaciona com a perda de massa muscular, podendo vir a sofrer diferentes desequilíbrios nutricionais. (27)(28) A obesidade é um dos desequilíbrios nutricionais mais comum que, combinada com a toma de esteroides para diminuir o peso, pode causar depressão e parestesia, resultando assim, num menor gasto de energia. O baixo peso, uma nutrição desadequada e alguns défices vitamínicos são comuns em situações de incapacidade física, que são mais graves quando a disfagia está presente. O uso de medicamentos para suprimir o apetite e, por conseguinte, a redução da ingestão adequada de alimentos favorece o desenrolar da doença e afeta consideravelmente a forma e qualidade de vida dos doentes. (29) Diferentes tipos e quantidades de fatores dietéticos podem interagir com enzimas, fatores de transcrição e recetores nucleares das células humanas o que poderia induzir a modificações específicas do metabolismo celular e modular a inflamação. (4)

O objetivo da intervenção nutricional na EM é diminuir a inflamação, aliviando a sintomatologia associada à doença, atrasando assim a sua progressão. Para compreender o vínculo entre a dieta e a inflamação existem dois fatores de transcrição implícitos na inflamação e na autoimunidade; a proteína 1 (AP-1) e o fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B), são ativos e induzem a produção de moléculas pro-inflamatórias, tais como TNF- α , interleucina-1 β (IL-1 β), INF- γ , prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos. (4) A causa desta ativação é desconhecida na EM, mas NF- κ B pode ser ativada por vírus, citocinas, stress oxidativo e alguns componentes da dieta, como ácidos gordos saturados, os quais são considerados pró-inflamatórios. (4)

Vários estudos mostram que as dietas hiperenergéticas, ricas em gorduras saturadas e ácidos gordos “trans”, regulam positivamente a atividade de NF- κ B e AP-1, promovendo a inflamação, enquanto que a restrição energética, antioxidantes e ácidos gordos ómega-3 (AGPI n-3) exercem o efeito contrário. Dietas hiperenergéticas, ricas em AGS de origem animal podem levar a alterações quantitativas e qualitativas da composição da microbiota intestinal e ao aumento da permeabilidade intestinal. A alteração da microbiota intestinal por um aumento de bactérias patogénicas é nomeada “disbiose” e a consequência mais comum de uma microbiota intestinal disbiótica é a alteração do SI da mucosa e o aumento de doenças imunes, metabólicas ou inflamatórias degenerativas. (4) Na presença de uma microbiota disbiótica, o lipopolissacárido (LPS) aumenta, o que vai ativar os recetores de hidrocarboneto de anel (AhR) e as células Th17 pro-inflamatórias levando à produção de citocinas pro-

inflamatórias. (30) Assim, parece que alimentos com função pró-inflamatória, como os AGS, ativam as vias inflamatórias, enquanto os alimentos com função anti-inflamatória regulam o metabolismo oxidativo e a inflamação, tais como os ácidos gordos n-3.

Existem três aspetos que representam oportunidades para influenciar os resultados das doenças imunes e neurodegenerativas; modular o estado da inflamação, proteger contra a neurodegeneração e/ou promover a reparação do SN. (31) As intervenções dietéticas realizam-se com o intuito de modificar a progressão e o prognóstico da doença ou, pelo menos, melhorar o estado de saúde e a qualidade de vida. (32) As mais comuns na EM são os suplementos de ácidos gordos poliinsaturados (AGPI), vitaminas e minerais, dietas sem alérgenos (glúten e lactose) e os alimentos ricos em propriedades antiinflamatórias e antioxidantes, como o selénio, os extratos de ginkgo biloba e a coenzima Q10. (33) Os níveis reduzidos da CoQ10 estão associados à fadiga, falta de força muscular e problemas cardíacos. (34) Devido à sua propriedade antioxidante, o défice desta coenzima também é indicativo de um aumento do stress oxidativo, acelerando o processo de envelhecimento e o aparecimento de patologias degenerativas. Observou-se que algumas situações celulares e moleculares na célula, como o stress oxidativo, o dano mitocondrial, o depósito de agregados proteicos, a inflamação, a ativação da apoptose neuronal ou a alteração da comunicação celular, são causas do aparecimento de doenças neurodegenerativas. (35) O stress oxidativo é um componente importante do processo inflamatório, pois aumenta a inflamação e, por consequência, causa dano à bainha de mielina e a morte de neurónios. (36) Caracteriza-se por uma produção excessiva de oxigénio e redução do mecanismo de defesa antioxidante, implicados na patogénese da doença. Acredita-se também que promove o dano nos tecidos na EM. (1)(30) Poderia dizer-se que é um dos principais fatores na patogénese da EM, pois os níveis de stress oxidativo relacionam-se diretamente com o avanço da doença. (13)(37) Devido ao facto da inflamação e do stress oxidativo no SNC contribuírem para o dano do tecido cerebral, a sua redução constitui uma estratégia terapêutica importante para limitar a diminuição da progressão da doença. (1)

Ainda não se demonstrou cientificamente que seguir uma dieta especial ou específica pode melhorar os sintomas da EM, nem que nenhuma dieta seja efetiva a longo prazo. Devido ao facto de não existir uma terapêutica dietética específica para esta doença, adotam-se comportamentos tradicionais similares aos das pessoas saudáveis, que se adaptam às necessidades individuais e que se baseiem nas

recomendações atuais. Estas recomendações sugerem que as pessoas com EM devem seguir uma dieta equilibrada e variada, rica em fruta e vegetais crus, que garantam a ingestão de todos os micronutrientes e macronutrientes necessários ao organismo. Estes comportamentos conjugam a qualidade dos alimentos, com a finalidade de recuperar ou manter o estado nutricional dos doentes e evitar outras patologias, como as dislipidemias, a hipertensão arterial sistémica, a diabetes mellitus tipo II e/ou as doenças cardiovasculares. (29) Portanto, os aspetos nutricionais estão mais associados com os hábitos alimentares inapropriados, os medicamentos utilizados e os sintomas que propriamente com a EM; o que requer um comportamento pluridisciplinar e um tratamento personalizado. (29) É importante manter um consumo adequado de líquidos e fibra, bem como favorecer os fatores antiinflamatórios como a atividade física, deixar de fumar e uma dita rica em ácidos gordos essenciais, especialmente o ómega-3 e ómega-6, pelo seu efeito antiinflamatório e imunomodulador, hidratos de carbono não refinados, vitaminas antioxidantes e as vitaminas D e B12. (28) As frutas e vegetais contêm diversos antioxidantes fitoquímicos nomeadamente compostos fenólicos simples e flavonoides e micronutrientes com atividade antioxidante, como as vitaminas A e C. (30) Deve-se aumentar o consumo de alimentos orgânicos, livres de pesticidas e higienizados adequadamente, associados a uma dieta saudável e variada e hábitos de vida saudáveis para manter o funcionamento adequado e a vitalidade corporal e mental.

Um estudo recente mostrou que a intervenção nutricional com alimentos antiinflamatórios e suplementos dietéticos antioxidantes, diminuíram a síntese de compostos pró-inflamatórios, melhorando desta forma o bem-estar de pacientes com EM. (38) Os compostos fenólicos são o grupo mais extenso de elementos não energéticos presentes nos alimentos vegetais, que pertencem ao grupo de antioxidantes não enzimáticos, que combatem os radicais livres (RL). Quando eles estão em excesso, os RL promovem o processo de stress oxidativo, o que conseqüentemente, traz complicações a nível celular. (39) Estes compostos exercem uma atividade neuroprotetora, uma ação anti-inflamatória, a modulação da expressão de proteínas, a inibição das vias apoptóticas e a ação antioxidante que prevenindo o aparecimento da doença, reduzem a sintomatologia e abrandam o avanço da doença neurodegenerativa. (35) Portanto, os polifenóis são na realidade os principais antioxidantes da dieta e alguns dos alimentos que se destacam pelo seu alto teor são as frutas e as verduras, a soja, o vinho sobretudo o tinto, o chá e o cacau. (39)(40) Os pacientes com EM

mostraram uma melhoria no metabolismo muscular e na resistência à fadiga durante o exercício moderado se consumissem chá verde. (38)

No que diz respeito aos alimentos que devem ser evitados por poderem exercer uma ação prejudicial, destacam-se o sal, os ácidos gordos saturados de origem animal, as dietas hipercalóricas ricas em hidratos de carbono refinados (as gorduras trans) e baixas em fibra, os aditivos, os corantes e conservantes, os produtos contaminados com pesticidas, fungicidas e herbicidas e os alimentos transgênicos. (4)(41) O sal na dieta poderia ser um fator de risco ambiental para a evolução de doenças autoimunes pois o seu consumo está associado a um aumento da inflamação do SN e à diminuição da função do SI. (4) Em pessoas com EM, uma maior ingestão de sal na dieta está relacionada com mais cicatrizes cerebrais e surtos frequentes. Mas é preciso mais estudos para poder afirmar que o sal aumenta consideravelmente a gravidade dos sintomas da EM. (41) No geral, sabe-se que os produtos lácteos e os alimentos que contém glúten têm uma maior carga alergénica, o que possivelmente influencia o quadro clínico da doença. Um estudo observou que os pacientes com EM analisados e os seus familiares diretos apresentavam uma maior incidência de intolerância ao glúten que a população em geral, mas isto não significa que todos os pacientes com EM devam deixar de consumir glúten. Os investigadores também recomendam a deteção precoce da intolerância ao glúten e um tratamento consistente para pacientes com EM. (41) Não existe evidência científica que demonstre que os açúcares refinados estão diretamente relacionados com as crises de EM, porém, evitar os doces e substituir os açúcares refinados por fruta ajuda a manter o peso que é bastante importante para as pessoas com esta doença. Os alimentos açucarados e calóricos geram o aumento do peso e o excesso de peso aumenta a fadiga relacionada com a EM, o risco de outras comorbidades como doenças cardiovasculares, para além de aumentar os problemas de mobilidade. (41)

Depois de uma avaliação nutricional, pode indicar-se uma redução no consumo destes alimentos prejudiciais e as respetivas substituições para manter uma dieta mais variada e saudável, como por exemplo: o leite de vaca pode ser substituído por bebida de arroz, macadâmia, quinoa, aveia ou amêndoa. Alimentos também ricos em cálcio são: couve, mostarda e outras verduras, algas, repolho, brócolos, sementes de sésamo, leguminosas (feijão, grão, lentilhas e ervilhas), quinoa, farinha de semente de abóbora e figos secos. O glúten de trigo pode ser substituído por amido de batata, farinha de arroz, farinha de milho, tapioca, milho, quinoa e batata. (42) Na medida do possível deve

tentar-se aumentar o consumo de alimentos considerados “saudáveis” tais como: chá verde, azeite extra virgem, framboesas e amoras, nozes, alho e chocolate negro, entre outros. (42) Está a estudar-se se o consumo de certos alimentos pode reduzir os efeitos secundários da doença graças à sua ação anti-inflamatória e neuroprotetora, como por exemplo, os AGPI de cadeia longa, que deviam ser a alternativa às gorduras saturadas. Alguns considera-se nutrientes essenciais, pelo que o organismo não os consegue sintetizar e têm que ser obtidos através da dieta. (30) Dividem-se em dois tipos: os ómega-6 como o ácido linoleico e os ómega-3 como o ácido α -linoleico. A suplementação na dieta com AGPI; particularmente com um óleo de peixe rico em EPA e DHA demonstrou efeitos neuroprotetores em várias doenças neurodegenerativas. (30)

A investigação sobre as ações imunomoduladoras dos micronutrientes começou com o estudo da vitamina D, uma hormona esteroide obtida através da pele mediante a exposição solar e em menor quantidade através da alimentação. De entre os seus efeitos, encontra-se a modulação da resposta imune, tanto inata (células de defesa mais gerais, sem especificação) como adaptativa (células que geram anticorpos, por exemplo). Uma vez estabelecida a relação entre os benefícios do consumo da vitamina D e a progressão da doença, os estudos em modelos animais demonstraram as propriedades neuroprotetoras da vitamina D, estabelecendo precedentes para realizar estudos em humanos. Um dos estudos mais importantes na área foi a verificação de que a suplementação de vitamina D diariamente permitiu reduzir o aparecimento de novos surtos e parecia diminuir a gravidade da doença. Mas ainda não há estudos conclusivos que demonstrem o seu papel na suscetibilidade genética de, pelo menos, alguns indivíduos à EM. (42)

Embora ainda não exista uma recomendação formal para a aplicação de um protocolo específico de terapia dietética para esta doença, foram-se acumulando evidências a favor do uso de dietas baixas em gordura. A primeira destas dietas foi desenvolvida por Roy Swank, caracterizada por uma baixa quantidade de gorduras saturadas, que não ultrapassasse as 15 gramas diárias e fosse complementada com óleo de fígado de bacalhau. Em 1950, o neurólogo e investigador começou a estudar pessoas com EM no Canadá e na Noruega e sugeriu, pela primeira vez, uma relação entre a EM e a ingestão de gorduras animais. (40)(43)(44) Baseando-se nos resultados do estudo, o Dr Swank descobriu que a prevalência da EM era maior nas montanhas e menor nas cidades costeiras de pescadores tendo examinado as diferenças alimentares entre as

peessoas que viviam nas montanhas e as que viviam na costa, concluiu que as pessoas que viviam nas montanhas consumiam uma maior quantidade de carne, ovos e laticínios que aqueles que viviam na costa. Swank começou a investigar a epidemiologia da EM e propôs um tratamento dietético com baixo conteúdo de gorduras saturadas. As suas principais descobertas foram a redução da frequência e a gravidade das recaídas quando os pacientes consumiram cerca de 15 gramas de gorduras saturadas por dia. Estes pacientes apresentavam uma menor incapacidade e uma menor mortalidade especialmente quando a dieta começava no início do curso da doença. O seu estudo foi bastante criticado devido à falta de grupo de controlo, avaliadores cegos e falta de dados. (37)

Como já foi referido anteriormente, as vitaminas e minerais são essenciais para o funcionamento do metabolismo e regulação da função celular, a sua principal função é facilitar as reações químicas produzidas no organismo. O organismo necessita micronutrientes numa menor proporção em comparação com os macronutrientes. De entre os minerais importantes na nutrição na EM, podem destacar-se o zinco, o selénio e o magnésio devido às suas atividades antioxidantes, entre outras. (42)

A tabela 5 representa as fontes alimentares dos micronutrientes mais importantes para manter os níveis corretos e estáveis das vitaminas e minerais que promovem a melhoria dos sintomas ou recaídas na EM:

NUTRIENTES	FONTES ALIMENTARES
VITAMINA A	Vegetais folhosos verdes escuros (brócolos, acelga, rúcula, espinafre, couve) e frutas e verduras amarelo-alaranjadas (mamão, manga, abóbora, cenoura), ovos e produtos lácteos.
VITAMINA C	Frutas cítricas e sumos (laranja e limão) hortaliças (couve, brócolos, tomate).
VITAMINA B12	Carnes magras, leite e ovo.
VITAMINA D	Peixes, óleo de fígado de peixe, ovos e vegetais folhosos de cor verde escuro.
VITAMINA E	Óleos vegetais, sementes oleaginosas (nozes, castanhas, amêndoas, sementes de abóbora e girassol, linhaça), abacate, açaí, gérmen de trigo, salmão, atum, cavala e sardinha.
ZINCO, MAGNÉSIO, SELÊNIO (MINERAIS ANTIOXIDANTES)	Levedura de cerveja, ostras, folhas de coentro, folhas em geral (rúcula, brócolos, espinafre, acelga, couve), oleaginosas (castanha do Brasil, amêndoa, amendoim, granola, nozes, avelã), cereais integrais, abacate, beterraba, banana e leguminosas (lentilha, ervilha, grão de bico, feijão), semente de girassol torrada, salmão, alho e cogumelos crus.
OMEGA 3	Peixes de águas profundas (salmão, sardinha, atum, cavala, bacalhau), óleo e semente de linhaça e de chia.

Tabela 5: Fontes alimentares dos principais micronutrientes envolvidos na EM.

De acordo com os artigos analisados em relação à influência da dieta na EM, podemos dizer que a dieta é claramente um fator importante que pode influenciar o desenvolvimento dos processos de desmielinização e mielinização e atuar como fatores de predisposição ou exercer um efeito protetor ou até terapêutico durante certas etapas da doença, pelo que pode ser determinante num resultado positivo ou negativo. (39)

3. Ácidos gordos na Esclerose Múltipla

A biologia lipídica tem um papel importante na normalidade e funcionamento patológico das células do SI. (45) O tecido adiposo é um importante órgão endócrino, que secreta ativamente uma variedade de mediadores inflamatórios, incluindo fatores do complemento, TNF- α e IL-6, prostaglandinas e recetores solúveis. Um mau funcionamento de TNF- α pode causar inflamações dolorosas, doenças autoimunes e autoinflamatórias, choque séptico e/ou permitir o aparecimento de tumores. As concentrações circulantes destas citocinas aumentam na obesidade o que pode contribuir para a patogénese de doenças metabólicas. (30)(46) Há evidências que associam estas doenças, de onde se destaca a obesidade, à inflamação. (30) Em relação ao papel das estratégias antiinflamatórias no controlo dietético da obesidade, a suplementação com AGPI n-3 de cadeia longa demonstrou ter efeito antiinflamatório em estudos realizados em populações saudáveis. (30) No caso de uma alimentação saudável, ao consumir na proporção recomendada, a gordura de diferentes fontes é essencial para o correto funcionamento normal do organismo. O consumo excessivo pode fazer com que o colesterol no sangue aumente, portanto, a ingestão recomendada não deve exceder 30% do valor energético total diário (20 para 35 gramas), de acordo com as recomendações da OMS. (15)(47) Uma alimentação rica em gorduras induz marcadores de inflamação cerebral com ações pro-inflamatórias no córtex cerebral e hipocampo. (48)

Os ácidos gordos são ácidos monocarboxílicos de cadeia longa, geralmente contendo até mesmo um par de átomos de carbono, normalmente entre 12-24. As propriedades químicas derivam da presença de um grupo carboxilo (hidrófilo) e da existência de uma cadeia hidrocarbonada (hidrófoba) sendo que o caráter alifático é tanto maior quanto menor é a longitude da cadeia hidrocarbonada, em quanto que a solubilidade em água decresce à medida que aumenta a longitude da cadeia. Do ponto

de vista químico, o AGS são pouco reativos e não há ligações entre os átomos de carbono livres para reagir com outros átomos na estrutura química. Segundo a natureza da cadeia hidrocarbonada e a função das ligações duplas na sua molécula, é possível distinguir três grandes grupos de ácidos gordos: os saturados, os insaturados e os trans. (49)

Os lipídios ricos em ácidos gordos constituem as gorduras. Tanto os óleos como as gorduras são lipídios; mas os óleos são líquidos a temperatura ambiente e as gorduras são sólidas a temperatura ambiente. (49) Estruturalmente, são divididos em poliinsaturados (AGPI) e monoinsaturados (AGM). Os AGPI fazem parte da constituição do SNC, sendo componentes do tecido cerebral e da bainha de mielina. A composição de AGPI das membranas celulares depende, em grande medida, da ingestão de alimentos e classificam-se em séries: ómega-3 (peixe, marisco, linhaça, chia e nozes), ómega-6 (óleo de milho, girassol e onagra), enquanto que os AGM abarcam os ácidos ómega 9 (azeite, abacate, amendoins e amêndoas). A figura 6 apresenta a estrutura dos ácidos gordos:

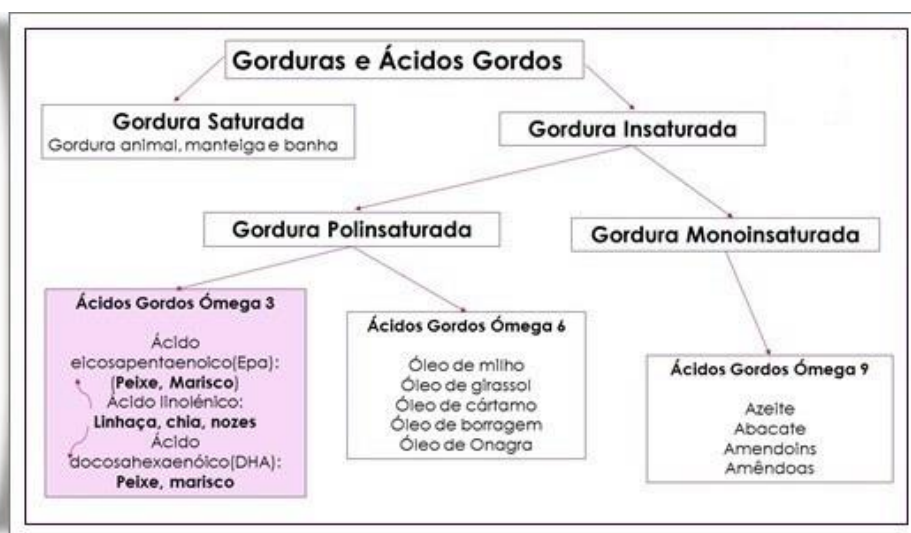


Figura 6: Estrutura das gorduras e dos ácidos gordos.

Os AGPI são antioxidantes com capacidade neuroprotetora que neutralizam os RL, inibem a liberação de MNP-9 da micróglia e protegem contra a destruição da BHE e infiltração de linfócitos T. Eles também possuem efeito antiinflamatório que reduz a

proliferação de linfócitos T e citocinas pro-inflamatórias (IL-1, IL-2 e TNF α) e incrementam moléculas de resolução da inflamação. (1)(15)(48) Uma alimentação rica em gorduras induz marcadores de inflamação cerebral com ações pro-inflamatórias no córtex cerebral e hipocampo. (48)

Entre os AGPI n-3 de cadeia curta encontra-se o ácido α -linolênico (ALA), um precursor do EPA e do DHA que se encontra nos vegetais de folha verde, óleos de linhaça, chia e nozes. Em quanto que os AGPI n-3 de cadeia longa, especialmente o EPA e o DHA, encontram-se em óleos marinhos ou em peixes como o salmão, a cavala, a sardinha e o arenque. O ALA pode exercer os seus efeitos biológicos diretamente ou mediante a conversão em AGPI n-3 de cadeia longa como os ácidos EPA e DHA. Os AGPI n-6 ocorrem principalmente na dieta como ácido linoléico, precursor do ácido araquidônico (AA), precursores das prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos com função pro-inflamatória; podendo encontrar-se em óleos de girassol, cártamo e milho e muitas frutas, verduras, nozes, grãos e sementes. O EPA e DHA competem com o AA pelas enzimas das vias ciclooxigenase e 5-lipoxigenase que conduzem à produção de eicosanoides com atividade anti-inflamatória. (4)(30)(50)(48) O EPA têm capacidade imunomoduladora e inibe a produção de IL-1, IL-2 e TNF- α . (48)

Os resultados de investigações sugerem que o EPA e o DHA contidos no óleo de peixe podem ter efeitos antiinflamatórios, antioxidantes e neuroprotetores. Realizou-se um estudo para avaliar a eficácia da suplementação com óleo de peixe segundo os níveis de citocinas. (51) Tendo-se verificado que o aumento de citocinas provoca ações biológicas que conduzem à lesão dos axónios. As citocinas e o estado oxidativo estão diretamente relacionadas com a progressão da doença, por isso, uma redução das citocinas pro-inflamatórias e do stress oxidativo poderiam ser benéficos para os pacientes com EM. A suplementação de AGPI n3 de cadeia longa com peixe rico em EPA e DHA mostrou efeitos neuroprotetores, tendo-se verificado que nos pacientes com EM os níveis séricos de ómega 3 e ómega 6 se encontravam diminuídos. (48) Estes ácidos gordos diminuem as MNP-9 em 58% depois de serem consumidos durante 3 meses. (1)

Noutro estudo, incluíram-se 50 pacientes com EM recorrente-remitente e em que o grupo experimental recebeu por via oral 4g/dia de óleo de peixe. O tratamento de óleo de peixe diminuiu os níveis séricos de TNF α , IL-1 β , IL-6 e catabólitos de óxido nítrico

em comparação com o grupo placebo. Segundo os resultados, pode concluir-se que a suplementação com 4 gramas ao dia de óleo de peixe rico em EPA e DHA é altamente eficaz para reduzir os níveis de citocinas inflamatórias e catabolitos de óxido nítrico em pacientes com EM com recaídas recorrentes (EMRR). (1) Caughey (51) verifica que 1.62 g / dia de EPA e 1.08 g / dia de DHA como óleo de peixe encapsulado durante 8 semanas inibiram a síntese $\text{TNF}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$ em 70–80%. Noutros estudos, também se observou que 0.8 g / dia EPA e 1.6 g / dia DHA diminuiu em 43% em $\text{TNF}\alpha$, 50% em $\text{IL-1}\beta$, e 48% em níveis de IL-6 depois de 12 meses de suplementação. (52)

Por outro lado, segundo um estudo em que se analisou o estado nutricional de pacientes com EM durante 12 meses, verificou-se que os níveis séricos de ácidos gordos ómega 3 e 6 eram mais baixos do que na população saudável. Os testes experimentais apoiam o papel antiinflamatório dos ómega-3 e ómega-6, através da inibição do AA, que é precursor da produção de eicosanóides, moléculas que exercem um controlo complexo, especialmente na inflamação e na imunidade e cujos metabolitos participam na redução da proliferação de células. (43)(53)

De acordo com Grimble (30), a gordura pode causar inflamação devido a alterações nas citocinas ou outros mediadores inflamatórios, que é o motivo principal de muitos estudos. Vários resultados indicam que os AGS estão relacionados com o começo e a evolução da doença e que a suplementação de ácido gordo ómega-6 pode exercer um efeito benéfico. (51) Harbige descreveu o efeito químico benéfico da suplementação de ácido gordo ómega-3 noutras doenças autoimunes como lúpus eritematoso e a artrite reumatoide. (45)

Epidemiologicamente, áreas com maior consumo de leite e ácidos gordos estão associadas à incidência de EM. (48) De acordo com um estudo realizado na cidade de Montreal, o estudo foi realizado em 197 pessoas e 202 controlos ao longo de três anos, e concluiu que os pacientes que comeram mais frutas e vegetais desenvolveram o efeito protetor para o desenvolvimento da EM. A alta ingestão de energia e gordura animal aumentam a incidência de diversas doenças. (54)

Como já foi mencionado, a dieta Swank foi popular pela primeira vez em 1990, quando publicou uma pesquisa sobre o plano alimentar. Swank descobriu que aqueles que consumiam menos de 20 gramas de gordura saturada por dia tiveram menos recaídas e progressão da doença, e menores taxas de mortalidade. Esta inclui o

fornecimento diário de 15 gramas de óleo vegetal, 5 gramas de óleo de fígado de bacalhau, vitamina D e ausência de produtos lácteos gordos. O resultado mostrou que os pacientes se seguem estritamente os hábitos alimentares tiveram menos progresso na deficiência física, mortalidade e surtos. Esses estudos mostram que os ácidos gordos ômega-3 e 6, exercem um efeito imunomodulador na reação inflamatória presente na EM. Contudo, esses dados são até certo ponto confiáveis, pois o autor citou o estudo e enfatizou que o estudo não foi controlado e que só é utilizado para estimular novos pesquisadores a encontrarem melhores resultados para suas conclusões. (51) Portanto, embora seja possível que a dieta de Swank possa ajudar a tratar esses sintomas específicos, não é um tratamento atualmente recomendado.

Embora a nutrição seja um dos fatores ambientais envolvidos na patogênese da EM, a sua terapia não implica uma dieta específica ou um suplemento em particular. Para além de que o uso de AGPI como tratamento complementar, ainda não está aprovado. Em estudos prévios, $TNF\alpha$, $IL-1\beta$ e $IL-6$ foram implicados como mediadores da patologia da EM. Particularmente os níveis de $TNF\alpha$ na cérebrospinal e o soro foram associados à progressão da doença. (51)

4. Importância dos Antioxidantes na Esclerose Múltipla

O estudo dos RL e antioxidantes tornou-se particularmente popular nos últimos anos. Os antioxidantes são substâncias endógenas ou exógenas que podem prevenir ou diminuir os danos oxidativos causados por espécies reativas de oxigênio (ROS), que incluem os RL, ou seja, contrariam o efeito nocivo dos radicais-livres de oxigênio (RLO), inibindo a sua formação e regeneração. (56) Os RL gerados a partir do fumo, poluição, da irradiação solar etc. e as lesões induzidas pelos RL são a causa da oxidação e redução dos ácidos nucleicos, lipídios e proteínas que causam a conversão do ADN, formando a cascata das citoquinas que poderiam afetar muitas moléculas biológicas, resultando em fotoenvelhecimento. A sua formação ocorre *in vivo* por meio da ação catalítica de enzimas durante o metabolismo celular e a transferência de eletrões a partir da exposição a fatores exógenos ou endógenos. (57)

Na tabela 6 apresentam-se as principais fontes endógenas e exógenas de geração de RL:

FATORES ENDÓGENOS	FATORES EXÓGENOS
Respiração aeróbica	Ozônio
Inflamações	Radiações gama e UVB
Peroxisomas	Medicamentos
Enzimas do citocromo P450	Alimentação
	Fumo

Tabela 6: Fontes endógenas e exógenas de geração de radicais livres.

O aumento da concentração de RL é proporcional à formação intracelular ou à falta de síntese de enzimas antioxidantes. A elevada produção de RL pode causar lesões e morte celular, sendo os antioxidantes os responsáveis por inibir e reduzir essas lesões formadas na célula. (57) O stress oxidativo é o desequilíbrio a favor das moléculas pró-oxidantes que resultam na indução de dano celular por RL. (57)(58) Este pode estar implicado em processos como a mutagénese, peroxidação de lipídios, oxidação e fragmentação de proteínas e dano da membrana celular. (58) O uso de compostos sintéticos ou antioxidantes encontrados em alimentos é um dos mecanismos de defesa contra RL, que pode ser utilizado na indústria de alimentos, bebidas e farmacêutica e, geralmente, os próprios medicamentos aumentam a produção intracelular desse radical livre. (57) A formação contínua de RL durante o metabolismo leva ao surgimento de mecanismos de defesa antioxidante para definir os níveis intracelulares e prevenir a estimulação dos danos. Estes agentes que atrasam ou inibem a oxidação das células contra os efeitos dos RL classificam-se em antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos. Sendo antioxidantes não enzimáticos, por exemplo o β -caroteno e a vitamina C e A e enzimáticos como, superóxido dismutase, a NADPH oxidase, a catalase e enzimas de reparação. (57)

A importância da atuação antioxidante no organismo depende de vários fatores, tais como: o tipo de RL formado, a análise e método de identificação dos danos, a localização e o método de formação desses radicais livres e a dose ideal de proteção. Portanto, é provável que os antioxidantes atuem como um agente protetor para um determinado sistema, mas não podem protegê-lo, e podem até aumentar aos danos induzidos por outros sistemas. Por exemplo, a vitamina C atua como um excelente antioxidante para os radicais livres na fase aquosa, mas não pode inibir a peroxidação lipídica no compartimento lipofílico. (57)

Quanto à proteção celular frente aos efeitos nocivos dos reativos oxidantes, organiza-se em múltiplos níveis, segundo o mecanismo de ação. (55) Impede a formação de RL ao inibir a reação em cadeia com ferro e cobre e intercepta os RL formados, evitando a formação de danos com o fim de manter a integridade celular, reconstruir as membranas celulares danificadas e aumentar a síntese de enzimas antioxidantes em resposta à produção desses RL para adaptar organismo. (57)(58)

O facto de usar agentes antioxidantes representa uma nova abordagem para inibir o dano causado pelo excesso de RL. Evidências científicas indicam que seria possível uma redução dos principais riscos de doenças humanas, se mantermos uma alimentação rica em propriedades antioxidantes. São essenciais para a manutenção de muitas funcionalidades fisiológicas normais. Um número crescente de artigos que abordam aspetos clínicos e nutricionais têm destacado a importância que a ingestão de antioxidantes através da alimentação tem vindo a exigir, uma vez que, muitas vezes, as combinações de vitaminas, comumente recomendadas em todo o mundo, não exercem os efeitos esperados, pelo que para obter uma melhor ação antioxidante, é preferível incluir na dieta uma mistura de flavonoides e taninos. (55) Neste contexto, os compostos polifenólicos ocupam um lugar destacado. (55)

Na alimentação, descobrimos uma variedade de substâncias que podem proteger células e tecidos juntos. (57) As vitaminas C, E e A, flavonoides e carotenoides são antioxidantes obtidos dos alimentos e são muito importantes na interceção de RL. (57) Os flavonoides compõem um grupo de compostos fenólicos extensamente repartidos nas frutas, legumes, chá, café, cacau, cerveja e vinho tinto. (59) Eles têm propriedades antioxidantes, antiinflamatórias, antitromboticas, antimicrobianas, antialérgicas, antitumorais, antiasmáticas e inibidoras de enzimas como a transcriptase reversa,

proteína quinase C e tirosina quinase C. (55) A atividade antioxidante dos flavonoides é a mais destacada pela atribuição à sua quelação de metais de transição, as propriedades de eliminação de RL e a inibição da oxidase que evita a produção de ROS e hidróxidos orgânicos no organismo. (55) Embora uma alimentação rica em flavonoides possa ser benéfica para a saúde, a alta ingestão desses metabólitos pode ter efeitos prejudiciais devido às suas várias propriedades farmacológicas. (55) Devido a isto, recentemente os flavonoides ganharam interesse pois os efeitos terapêuticos de muitas medicinas tradicionais podem atribuir-se à sua presença. (59)

A tabela 7 apresenta alguns alimentos que contêm os principais compostos fenólicos:

TIPO COMPOSTO FENÓLICO	FONTES ALIMENTARES
<i>Flavonoides</i>	Azeitona, couve, cebola, aipo, vinho tinto, endívias, alface, brócolos, feijão, chá, pera, uva, mirtilo, maçã e soja.
<i>Ácidos fenólicos</i>	Mirtilo, pera, laranja, uva, framboesa, café, cerejas, maçã, batata e morangos.
<i>Polifenóis</i>	Lentilhas, vinho tinto e branco, ervilhas e sumo de uvas.
<i>Taninos</i>	Uvas, romã, bagas, marmelo, maçãs e outros alimentos como chocolate preto, nozes, amêndoas, canela, passas negras e feijão.

Tabela 7: Fontes alimentares de compostos fenólicos e taninos.

Está demonstrado experimentalmente que a ingesta de antioxidantes reduz a progressão Encefalomielite autoimune (EAE) num modelo para EM. (1)

5. Importância das Vitaminas na dieta

As vitaminas são um grupo de compostos orgânicos que o organismo necessita para o metabolismo e necessários para a função, crescimento e desenvolvimento adequado das células. Participam em vários processos em relação à transferência e a armazenagem de energia, fortalecimento do nosso SI, formação de ossos e tecidos e manutenção e proteção da estrutura e funções celulares, etc. As vitaminas são ativas em quantidades muito pequenas e também participam na formação de hormonas, células sanguíneas, substâncias químicas do SN e material genético. São indispensáveis para o crescimento e manutenção da vida, atuando como biocatalizadores, combinando-se com proteínas para criar enzimas metabolicamente ativas, que por sua vez, intervêm em distintas reações químicas por todo o organismo. (60) Não servem como combustíveis metabólicos, pois o organismo não as utiliza para obter energia por meio da oxidação. (61)

Tradicionalmente as vitaminas classificam-se em hidrossolúveis e lipossolúveis, de acordo com a sua capacidade de dissolução em gordura ou em água. As vitaminas lipossolúveis são absorvidas no intestino e transportadas pelo sistema linfático para diversas partes do corpo. As vitaminas A, D e K se enquadram nesta categoria; são armazenadas principalmente no fígado, enquanto a vitamina E é armazenada no tecido adiposo. Usualmente, consomem-se em alimentos que contêm gordura e devido ao facto de se poderem armazenar na gordura do corpo e não serem facilmente excretadas pelo organismo, não é necessário ingeri-las todos os dias. (61) Quando em excesso, podem ser armazenados em depósitos de gordura, perdem as suas vantagens funcionais e podem ocasionar uma certa toxicidade quando consumidos progressivamente por um longo período. As vitaminas hidrossolúveis são absorvidas pelo intestino e transportadas pelo sistema linfático até os tecidos a serem utilizados. A este grupo pertencem as vitaminas C e do complexo B (1, 2, 3, 5, 6, 8 e 9), são excretadas pelos rins e eliminadas pela urina e a vitamina B12 que permanece armazenada no fígado. Não são armazenadas pelo organismo pelo que, devem consumir-se com frequência, diariamente, de preferência (com exceção de algumas vitaminas B). (61)

As tabelas 8 e 9 apresentam a classificação das principais vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis e breve descrição das consequências da carência, o papel principal no organismo e as principais fontes de obtenção:

VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS	CARÊNCIA	PAPEL PRINCIPAL NO ORGANISMO	MG/DIA	PRINCIPAIS FONTES
<i>Vitamina A ou Retinol</i>	Paragem do crescimento e perda de peso, diminuição da visão noturna, lesões na córnea e alteração na ossificação	Desenvolvimento normal dos tecidos epiteliais (pele, retina) Crescimento	0,75	Leite, manteiga, cenoura, legumes, frutos vermelhos e tomate
<i>Vitamina D ou Calciferol</i>	Raquitismo	Regula o metabolismo do fósforo e do cálcio	0,01	Ovos Manteiga
<i>Vitamina E ou Tocoferol</i>	Distúrbio das funções de regulação	Anti-esterilidade	10 a 25	Ovos, leite, óleos de origem vegetal, folhas verdes e frutos oleaginosos
<i>Vitamina K</i>	Hemorragias cutâneas e viscerais	Síntese de protrombina (fator essencial à coagulação)	1 nas crianças 3 a 4 no adulto	Legumes verdes, cereais, leite, e leguminosas secas

Tabela 8: Classificação das principais vitaminas hidrossolúveis

VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS	CARÊNCIA	PAPEL PRINCIPAL NO ORGANISMO	MG/DIA	PRINCIPAIS FONTES
<i>Vitamina C ou Ácido Ascórbico</i>	Escorbuto	Metabolismo celular, participa na formação do tecido conjuntivo, na estrutura do tecido ósseo e dos capilares	30 a 60	Fruta cítrica, tomate, legumes, couve e agrião
<i>Vitamina B1 ou Tiamina</i>	Falta de apetite, fadiga, fraqueza muscular	Respiração celular e no crescimento	0,3 nos bebés 1,3 a 1,8 no adulto	E cerveja, frutos oleaginosos, legumes secos, cereais, ovos e leite
<i>Vitamina B2 ou Riboflavina</i>	Dermatite seborreica e lesões oculares	Anti-esterilidade	10 a 25	Ovos, leite, óleos de origem vegetal, folhas verdes e frutos oleaginosos
<i>Vitamina B12 ou Cianocobalamina</i>	Anemia	Essencial na maturação dos glóbulos vermelhos da medula óssea	3microgramas	Leite, ovos e alguns vegetais

Tabela 9: Classificação das principais vitaminas lipossolúveis

É importante adequar as quantidades de vitaminas, minerais e ácidos gordos, pois desempenham um papel fundamental no SI e podem interferir nos sintomas da EM. Os mais importantes, nesta doença, são as vitaminas A, C, D e B12, os minerais como o zinco e os ácidos gordos, devido aos seus efeitos antioxidantes e antiinflamatórios. (29) É preciso assegurar a sua ingestão através dos alimentos, já que o nosso organismo não tem a capacidade de sintetizá-las. São produzidas geralmente pelos vegetais devido ao facto de os animais, usualmente, não as sintetizarem, ou de o fazerem em quantidades insuficientes. Uma dieta equilibrada inclui todas as vitaminas necessárias, podendo corrigir deficiências anteriores de vitaminas, mas o excesso de uma vitamina não pode compensar a falta de outra, já que cada uma tem a sua função própria e específica. (61) As vitaminas lipossolúveis podem bloquear o efeito de outras vitaminas e até causar intoxicação grave se se ingerirem em excesso.

Os seres vivos necessitam de certas quantidades diárias de cada vitamina e qualquer alteração destes limites reverte-se em transtornos de três tipos: 1. Avitaminose, quando a carência é total, 2. Hipovitaminose, devido à insuficiência ou a carência é parcial e 3. Hipervitaminose, causado pelo excesso de vitaminas. (61) As deficiências vitamínicas podem interferir com o funcionamento adequado do SI e os sintomas da doença, sendo as mais importantes nesta doença e tal como acima referido, as vitaminas A e D como moduladores do SI e as vitaminas C, E e B12, por serem importantes para a síntese de mielina das células.

5.1. Vitamina A

Vitamina A (VA) é um termo geral que se refere à forma de retinóides (um grupo de hidrocarbonetos insaturados lipossolúveis), incluindo retinol, retinal e ácido retinóico. (62) Este micronutriente lipossolúvel encontra-se na forma de retinóides no tecido animal ou em forma de carotenoides como uma provitamina nos tecidos vegetais. (63) O corpo obtém vitamina A de duas maneiras: a) fabricando-a a partir de caroteno, um precursor vitamínico encontrado em vegetais como cenouras, brócolos, abóbora, espinafre, couve, e batata doce; b) absorvendo-a de organismos que se alimentam de vegetais, tais como leite, manteiga, queijo, gema de ovo, fígado, e óleo de fígado de peixe. (61) Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que VA é um dos micronutrientes mais importantes que podem regular a SI. VA tem um mecanismo molecular complexo

para regular a ativação de células imunes, que pode afetar a expressão de genes patogênicos e reguladores de citocinas. O principal mecanismo possível de doenças autoimunes e antiinflamatórias (como a EM) é a proliferação ou disfunção de células Th1, Th17 e Th9, que produzem mediadores pró-inflamatórios e células T reguladoras (Th2, Treg). (62) A vitamina A pode estar vinculada ao desenvolvimento de células T reguladoras que podem ser relevantes na patogenia da EM. O ácido retinóico modula o equilíbrio entre as células Th1, Th17 e T (Treg) e as funções das células dendríticas e micróglia. (32) Assim, a vitamina A aumenta a resistência do organismo aos agentes infecciosos mediante o fortalecimento do SI exercendo um papel importante na estabilidade celular e nos tecidos do SI. Os investigadores acreditam que uma resposta imune deteriorada se deve à deficiência deste nutriente, pois o seu déficit afeta negativamente a função imune, favorecendo uma situação de diminuição da resistência das infecções. (63)

VA é obtida a partir da dieta na forma de retinol, ésteres de retinil ou β -caroteno, e pode regular uma ampla gama de processos imunológicos, incluindo: presença de antígenos, que tem um impacto direto na função das células dendríticas; a proliferação, diferenciação, ativação e apoptose de células T e B, bem como micróglia e astrócitos. Com base nisso, o ácido retinóico foi usado com sucesso para tratar uma variedade de doenças imunomediadas, como a EM. (32)(62) Estudos recentes têm mostrado que a quantidade insuficiente dessa vitamina fará com que o organismo seja incapaz de manter o equilíbrio normal de células T, porque o nível de vitamina A plasmática de pacientes com EM é inferior. (32)

Entre os mais de 600 carotenoides conhecidos, cerca de 50 são os precursores da VA. O β -caroteno é mais quantioso em alimentos e tem maior atividade pró-vitamina A; entre os vários alimentos ricos em vitamina A, destacam-se as seguintes características: hortaliças de folha verde escura, assim como verduras e frutas de cor amarela alaranjada. brócolos, couve, abacate, beterraba, cenoura, laranja, figo, kiwi, ervilhas e lentilhas. (63)

A VA é essencial para a saúde e participa em muitos processos metabólicos e fisiológicos, por isso, a sua deficiência pode levar ao desenvolvimento de problemas relacionados com a visão, a fertilidade, o desenvolvimento embrionário, infecções graves, a anemia e o cancro. A sua deficiência está relacionada com a redução da

resposta Th2, enquanto a suplementação de VA inibe Th1 e promove a diferenciação de Th2. Uma série de estudos mostrou que níveis insuficientes de vitamina A podem levar à incapacidade de manter a tolerância e o equilíbrio normal de subgrupos de células T. (32)

Até o momento, entre os vários fatores ambientais estudados possivelmente relacionados, foi sugerido que as vitaminas A e D (e seus metabólitos), podem ter propriedades imunomoduladoras, afetando, assim, o curso da EM e a sua severidade. Estudos utilizando a VA têm-se mostrado promissores na melhoria da doença reduzindo a gravidade dos sintomas em pacientes com EM, ainda que, não exista, até ao momento, uma revisão sistemática sobre o impacto clínico da VA relacionada com os sintomas de pacientes portadores de EM. (62)

Dois estudos mostraram que os níveis de retinol em pacientes com EM são reduzidos. Em primeiro lugar, foi observado que os níveis de β -caroteno e retinol de pacientes com EM durante a recidiva foram menores do que os de controlos saudáveis. O nível de β -caroteno também está negativamente correlacionado com a carga de stress oxidativo, que é determinada pela deteção de produtos de peroxidação lipídica. No segundo estudo, os pacientes com EM tinham níveis mais baixos de retinol plasmático em comparação com pacientes com outras doenças neurológicas. Curiosamente, essa anormalidade não é tão óbvia em pacientes com EM recebendo terapia com IFN- β , o que sugere que os derivados do ácido retinóico e o IFN podem ter um efeito sinérgico na regulação da atividade da doença.

Além disso, diversos estudos sobre a suplementação de VA mostram que a o défice desta vitamina é importante na progressão da doença. (62) Estas observações preveem que o retinol pode ter efeitos imunológicos benéficos sobre a atividade da EM e mantêm a ideia que os níveis inferiores de retinol sérico estão associados a uma maior perda do volume cerebral que resulta numa incapacidade mais severa no futuro. (32)

Com base na evidência de que a suplementação de vitamina A pode ser benéfica na patogénese da EM, é importante estabelecer recomendações para o seu uso dando a especial atenção à pesquisa científica nessa área. (32)

5.2. Vitamina C

O ácido ascórbico ou vitamina C ($C_6H_8O_6$), ascorbato, quando na forma ionizada) pertence ao grupo das vitaminas hidrossolúveis e está envolvida na defesa antioxidante e na síntese de colagénio. (63) A vitamina C intracelular ajuda a manter a integridade e função de vários processos no SNC, incluindo a maturação e diferenciação neuronal, formação de mielina, síntese de catecolamina, modulação da neurotransmissão, reparação de células dos tecidos e proteção antioxidante. (36) Ela também aumenta a resistência contra infeções virais e atua na manutenção na barreira epitelial, na migração celular, na produção de anticorpos e no crescimento e atuação das células do SI inato e adaptativo. (63) É um importante antioxidante com múltiplas funções celulares, desempenha um papel na desintoxicação de processos do metabolismo, participa como cofator enzimático e modula a atividade sináptica e neuronal entre outras. (64) Como cofator, pode prevenir a oxidação do ferro e proteger as enzimas da auto-inativação e ajudar na cicatrização de feridas. (65) A vitamina C pode prevenir a oxidação descontrolada no meio aquoso das células devido ao seu alto poder redutor. (56) Humanos e outros primatas e cobaias são os únicos mamíferos que não conseguem sintetizar o ácido ascórbico. (64)(65) Os humanos carecem da enzima funcional para poder finalizar a síntese, tornando-os dependentes de fontes exógenas de vitamina C. (64) Encontra-se presente na natureza em múltiplos frutos e vegetais e é também sintetizada a partir de glicose no fígado de muitas espécies de mamífero, de duas formas, ambas são igualmente ativas: a reduzida, ácido ascórbico exacto, e a forma oxidada, ácido dehidroascórbico. (36)(64)(65)

O ácido ascórbico, sendo um antioxidante, atua diretamente através do sequestro de espécies reativas de oxigénio e azoto produzidos durante o metabolismo celular normal. O cérebro é um órgão particularmente exposto ao stress oxidativo e à atividade dos RL, que está associado a altos níveis de ácidos gordos insaturados e à elevada taxa de metabolismo celular. (36) Durante o processo de neurodegeneração existe uma ligação entre a deficiência de vitamina C e as doenças de morte neuronal induzida por oxidação. (64) Uma vez que as doenças neurológicas são caracterizadas pelo aumento de geração de RL e que as concentrações mais elevadas de vit. C no corpo se encontram no cérebro e nos tecidos neuroendócrinos, sugere-se que esta vitamina possa alterar o curso das doenças neurológicas. (36) É considerada como um importante agente neuroprotetor, contra os radicais superóxido (ROS) pois foi afirmou-se que a função

como neuromodulador da transmissão neuronal pode também estar associada à redução de resíduos de aminoácidos ou à eliminação dos ROS gerados em resposta e ativação do recetor do neurotransmissor. (36)

Estudos *in vivo* demonstraram que o ascorbato tinha a capacidade de inativar os radicais superóxido e têm um papel importante na reciclagem de outros antioxidantes por exemplo alfa-tocoferol (vitamina E). O facto da vitamina C poder neutralizar os ROS gerados durante os processos neurodegenerativos, parece apoiar o seu papel na neurodegeneração. Nos dados encontrados na literatura, existem apenas alguns estudos que consideram a associação entre EM e vitamina C. (36) Contudo, os estudos existentes mostraram que os doentes com EM apresentavam um nível significativamente mais baixo de vitamina C em comparação com indivíduos saudáveis, por sua vez, observou-se uma correlação inversa entre os níveis séricos de vit. C e a peroxidação lipídica (degradação oxidativa dos lipídios) em doentes com EM. Os autores concluíram que a diminuição do nível de vit. C ou vitaminas antioxidantes observada em doentes de EM, pode estar dependente da elevada carga oxidativa, que se reflete pelo aumento de peroxidação lipídica. (36)

Não entanto, a vit. C têm também funções não oxidantes, pois desempenha um papel cofator enzimático participando na biossíntese de substâncias como colagénio ou tirosina. Tendo também indicado que a formação de mielina nas células Schwann poderia ser estimulada pelo ácido ascórbico. (36) A síntese de colagénio dependente de ascorbato está também ligada à formação de bainha de mielina que envolve as fibras nervosas. Estudos *in vitro* mostraram que o ascorbato adicionado a uma cultura mista de células Schwann de rato e nerónios ganglionares, promoveu a formação de mielina e diferenciação das células durante a formação da lâmina basal da bainha de mielina. (36) Apesar de ser complexo o mecanismo pelo qual o ácido ascórbico atua na síntese de colagénio, foi comprovado que a vitamina C tópica pode aumentar os níveis de ARN do colagénio I e III, da sua enzima conversora e o TIMP na derme humana. (64) O papel do ácido ascórbico no processo metabólico do tecido conjuntivo foi exposto há muito tempo, mas tornou-se mais evidente a partir do século XVI, quando o sumo cítrico começou a prevenir o escorbuto. (64)

Num estudo, alguns pacientes com EM foram tratados com um complexo de antioxidantes e de neuroprotetores, o tratamento resultou numa redução significativa de

frequência de recidivas, diminuição dos cursos necessários de corticosteroides e redução significativa de conteúdo de produtos peróxidos lipídicos. Mas, o possível papel da vit. C no curso da EM ainda está por explorar. (36)

Algumas fontes alimentares de vitamina C são: caju, brócolos, frutas cítricas como limão e laranja, pimentão amarelo, morango e goiaba, entre outras. (63) A dose recomendada de vit. C no organismo é cerca de 100 mg por dia. (65) Foi estabelecida em 75mg nas mulheres e 90 mg nos homens, com a reserva de que nas pessoas fumadoras este valor deveria ser aumentado até 140 mg. (36)

5.3. Vitamina D na Esclerose Múltipla

A vitamina D ou calciferol é uma hormona esteroide que exerce um papel importante na célula, no desenvolvimento ósseo e na função neuromuscular e imunológica. (60) A sua forma ativa é de 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25(OH)₂D), ou calcitriol, que é convertida em vitamina D₂ e vitamina D₃ mediante os seus precursores; a provitamina colecalciferol ou D₃ e o ergosterol ou D₂. (66)(67)(15) O primeiro presente na gordura subcutânea animal e o segundo provém exclusivamente de plantas. Atribui-se-lhe principalmente o papel de regulador da fisiologia osteomineral, especialmente do metabolismo do cálcio. (15) A vitamina D atua através de vários mecanismos, como os antiinflamatórios e os mecanismos imunomoduladores, dentre as principais funções desta vitamina no SI, destacam-se: aumento no número e função das células T reguladoras, regulação e ativação de linfócitos CD4⁺, inibição da produção das citocinas IL-2, IL-17 e TNF- α , a partir de célula Th1 e estimulação da função de células Th2 e células NK. (38)(68)

Exerce um efeito terapêutico na doença desmielinizante do SNC devido à interação da vitamina D e dos seus metabólitos com as células imunes e os tecidos e órgãos que afetam a regulação de múltiplas hormonas e homeostasia dos iões. (69) Participa na regulação e manutenção dos níveis de cálcio no plasma e fósforo, aumenta a absorção intestinal, minimiza a perda renal e estimula a reabsorção óssea quando necessário (66)(67), além de interferir em vários processos celulares. Os antibióticos naturais produzidos pelas células de defesa dos mamíferos, participam na manutenção do SI e na síntese de IL inflamatória no controlo da pressão sanguínea e regulação da

proliferação e diferenciação celular. Várias células nos sistemas imunitário e nervoso têm recetores para a vitamina D (VDR). Estes recetores geram sinais químicos que influenciam a expressão dos genes no interior da célula. A presença de VDR nos neurónios e nas células do SI significa que esta vitamina afeta as células de alguma forma. Considerando o valor básico do equilíbrio funcional do organismo, para manter a saúde, a vitamina D tem a capacidade de controlar a homeostase dos iões de cálcio e fosfato quando ativados no fígado e rins. Portanto, as alterações ou insuficiências no mecanismo de absorção dessa vitamina certamente podem evoluir para diferentes patologias. (67) Os estudos de observação mostram a associação entre a diminuição dos níveis de vitamina D e o risco à EM. (70)(71) Este é um dos motivos que levaram a investigação clínica a avaliar se a vitamina D tem capacidade para prevenir o aparecimento da EM e/ou afetar a sua evolução, diminuindo o número e a intensidade dos surtos.

A vitamina D pode ser obtida de diversas formas, seja pela ingestão oral de alimentos e / ou suplementos, seja pela produção endógena de colesterol, que é sintetizado pelos raios UVB do sol na pele (70); mas esta produção está limitada por fatores ambientais como a latitude geográfica, estação do ano ou a hora do dia e características pessoais como a pigmentação da pele, roupas ou uso de proteção solar. (70) Um dos alimentos mais importantes para ingestão oral são os alimentos que naturalmente contêm vitamina D. Os exemplos incluem óleo de peixe (salmão, cavala, sardinha, óleo de fígado de bacalhau), cogumelos (alguns tipos) e gemas de ovo e alimentos adicionados a esses alimentos; como leite, iogurte, margarina, sumo de laranja ou cereais e suplementos vitamínicos. (66) Ainda assim, a ingestão dietética só representa cerca de 20% da vitamina D e não é biologicamente ativa, portanto, a principal via para obtê-la é a exposição à radiação solar.

A prevalência da carência da vitamina D vê-se afetada pela variação sazonal e latitude. Há um aumento da prevalência no final do inverno e da primavera e uma diminuição no verão, quando a quantidade de raios UVB que atinge a superfície terrestre é maior. (66) Ainda que a síntese cutânea predomine, a ingestão oral tem um papel importante durante o inverno em países com latitudes altas, onde a produção de luz solar é escassa. Por outro lado, os indivíduos de pele escura têm uma maior proteção solar natural devido à maior quantidade de melanina e, por conseguinte, são menos eficientes em, aproximadamente, 90% na produção de vitamina D em comparação com

os indivíduos de pele clara. Estudos demonstraram que, comparados com os caucasianos, a raça negra apresenta menor reserva de calcitonina, mas esses dois grupos têm a mesma capacidade de sintetizar calcitonina. A diferença é que as pessoas com pele mais escura precisam de mais tempo expostas ao sol para a vitamina D3 pode ser sintetizada. (66)

Segundo um estudo do Dr. Tremlett (2018) (72), sobre a exposição ao sol ao longo da vida e a associação à EM, determinou que os participantes que viviam numa área de alta radiação UVB e tendo uma alta exposição ao sol no verão, foram associados a um menor risco de EM. Os altos níveis de UVB no ambiente foram associados a uma redução de 36% a 45% do risco de EM em todos os grupos etários combinados. A exposição de dois grupos de idades específicas (dos 5 aos 15 e dos 31 aos 40 anos), o aumento da radiação UV-B no ambiente foram associados a uma redução estatisticamente significativa de 51% e 65%, respetivamente. Cantorna (29) também correlacionou a maior incidência de EM com áreas de menor exposição solar, respetivamente. Isso sugere que a EM geralmente afeta as pessoas mais vulneráveis à deficiência de vitamina D, mas não é consistente com terapias complementares para prevenir a doença, exceto em casos de verdadeira deficiência de vitamina. McMichael e Hall confirmaram o efeito da vitamina D na proteção ao risco de desenvolver EM e justificam que a exposição aos raios UVB poderia ser um fator ambiental que leva à regulação do SI no início da vida, exercendo um papel protetor ou desencadeador da doença em relação à maior ou menor incidência apresentada. (66)

Embry (2004) enfatizou o papel da vitamina D como um supressor autoimune, indicando que o consumo médio diário de vitamina D é de 400 UI / dia, para todas as fontes: ingerir por meio de dieta, exposição ao sol e reservas corporais. (29) Deve-se notar que 1 UI é igual a 0,025 µg, então 400 UI é 10 µg ou 0,01 mg. McKenna e Freaney propuseram uma classificação relacionada aos níveis plasmáticos, em que a concentração de calcitriol é usada como referência, pois essa forma ativa está relacionada às reservas de vitamina D do organismo. (67)

A tabela 10 apresenta a classificação dos níveis plasmáticos de calcitriol consoante aos níveis normais ou insuficientes de vitamina D no organismo:

NÍVEL VITAMINA D	CALCITRIOL
Normal	Acima de 100 nmol/L
Hipovitaminose	Inferior a 100 nmol/L
Deficiência	Inferior a 50 nmol/L
Deficiência grave	Inferior a 25 nmol/L

Tabela 10: Classificação dos níveis plasmáticos de calcitriol e níveis de vitamina D

As concentrações de vitamina D podem ser influenciadas pela biodisponibilidade, distúrbios metabólicos e/ou funcionais ou mesmo por um baixo nível de exposição solar. Baixos níveis de 1,25- (OH) 2D3 podem causar mineralização anormal do osteoide neoformado, que é devido à baixa utilização de cálcio e fosfato, e também reduz a função dos osteoblastos, o que leva a raquitismo em crianças ou osteomalacia nos adultos. (67) Estudos recentes têm mostrado que a deficiência de vitamina D pode predispor a determinados fatores que levam ao desenvolvimento da EM, como o agravamento da doença e o aumento do risco de recorrência. (38)(73) Com isto, surge a hipótese de que uma maior biodisponibilidade de vitamina D pode reduzir a resposta inflamatória do SI e, por isso, reduzir o risco de transtornos autoimunes que conduzem à EM. (73) Ainda que a associação entre a vitamina D nas primeiras etapas da vida e o risco posterior de sofrer EM pareça possível, as provas são todavia insuficientes para concluir que a baixa exposição à vitamina D nas primeiras etapas da vida não aumentem o risco de EM na idade adulta. (73) O conceito estabelecido é que o déficit de vitamina D deve ser corrigida e mantida em um nível adequado para não ser prejudicial à EM. Concentrações séricas de 25 (OH) D abaixo de 30 ng / mL (75 nmol / L) são consideradas deficiência de vitamina D. Atualmente a hipovitaminose D é considerada um dos fatores de risco ambiental mais estudados na EM. (48)

Ao contrário, devido à alta dose de vitamina D, além da formação de cálculos renais (litíase urinária), ocorrem também altas concentrações de cálcio sérico e mineralização óssea, bem como a fragilidade dessas estruturas mineralizadas. É

importante não minimizar a gravidade da intoxicação suplementando com muita vitamina D, pois este produto biológico insolúvel permanecerá no corpo, principalmente se o consumo for 10 vezes superior ao recomendado, durante vários meses. (67)

Um estudo de controlo de casos baseado na população (74), avaliou a relação entre o estado da vitamina D nos recém-nascidos, medindo o nível de 25(OH)D por cromatografia líquida e espectrometria de massa e o risco de EM mediante odds ratios calculados em logística condicional. Na análise, o risco de EM foi maior entre os indivíduos do quintil inferior (20,7 nmol/L) e menor risco entre os do quintil superior (48,9 nmol/L). Os resultados deste ensaio representam a relação dos níveis mais baixos de 25(OH)D nos recém-nascidos que foram associados a um aumento do risco de desenvolver a doença. Estes resultados apoiam os estudos anteriores que sugerem um papel protetor da vitamina D no desenvolvimento da EM, mas também sugerem que a insuficiência da mesma no útero pode ser relevante para o risco da doença.

Antes da publicação deste consenso, não havia evidências científicas para provar que é razoável usar suplementos de vitamina D na prática clínica da EM. Portanto, atualmente, o uso da vitamina D como monoterapia para a EM é considerado experimental. Embora a suplementação controlada de vitamina D sugira que o aumento da terapia nos pacientes afetados influencia positivamente o curso da doença, lamentavelmente ainda faltam provas conclusivas. A maior parte dos ensaios em curso, têm como objetivo determinar de maneira mais consistente se a suplementação de vitamina D altera a frequência das recaídas independentemente de qualquer co medicação. (69) Em geral, o efeito da vitamina D no SI traduz-se num aumento da imunidade inata associada com uma regulação da imunidade adquirida. Sugere-se que a vitamina D e os seus análogos previnem o desenvolvimento de doenças autoimunes e poderiam usar-se no seu tratamento. A suplementação da mesma demonstrou ser terapeuticamente efetiva em vários modelos animais experimentais. (48)

5.4. Vitamina B12 na Esclerose Múltipla

A vitamina B12, também conhecida como cobalamina, é a vitamina mais complexa e contém, um microelemento, o cobalto, que na B12 purificada, está unido a um grupo cianeto, que lhe dá o nome de cianocobalamina. (75) É uma vitamina muito importante para o SN, especialmente em indivíduos com EM, pois desempenha um papel importante da síntese de mielina e na redução da toxicidade cerebral, devido à sua ação antioxidante e porque é fundamental na diminuição da homocisteína plasmática. Para além disso, participa no metabolismo dos lipídios, proteínas e hidratos de carbono. A cobalamina desempenha um papel fundamental na função do SNC, especialmente na conversão da homocisteína a metiotina, que é essencial para a síntese de nucleótidos e para os processos de metilação genómica e não genómica. (76) Contribui para a prevenção do aparecimento de certos tipos de anemia, é necessária para a formação de glóbulos vermelhos no sangue, também pode promover a prevenção de alterações do SNC e é importante no metabolismo dos açúcares. (60)

A síntese da vitamina B12 não é realizada por plantas nem por animais, apenas certos micro-organismos são capazes de sintetizá-la e os humanos são incapazes de sintetizá-la, por isso, dependem completamente da dieta para obtê-la. (75)(76) As manifestações clínicas devido ao défice de vitamina B12 podem ter origem em alterações no ADN e uma deficiência severa desta vitamina produz alterações neurológicas progressivas que reduzem a qualidade de vida e sintomas neurológicos semelhantes aos observados em pessoas com EM. (75)

Os estudos *in vivo* demonstraram que o défice de cobalamina e as altas concentrações de homocisteína podem ter uma forte correlação com a elevada formação de micronúcleos, ou seja, instabilidade ou mutação a nível cromossómico. (75) Quando a concentração de vitamina B12 é baixa, o ácido fólico (vitamina B9) também diminui, sendo um constituinte principal para prevenir ruturas de hipometilação cromossómica e do ADN, pois fica comprometido como mecanismo de reparação cromossómica. (75)(76) A sua deficiência pode causar dor e fraqueza nas extremidades, dificuldade em andar, diminuição da percepção sensorial, perda de memória, anemia megaloblástica e anomalias imunológicas. Em mulheres grávidas, está associado ao atraso do crescimento intrauterino e, em bebés, problemas intestinais nos primeiros meses de vida. Para além das manifestações clínicas expostas anteriormente, pode conduzir a um

excesso de homocisteína, que, finalmente, se correlaciona com doenças cardiovasculares e neurodegenerativas. (42)

Toda a concentração de homocisteína em nosso corpo é produzida pela metionina, que é um aminoácido encontrado na carne vermelha, frutos do mar, ovos e laticínios. A vitamina B12 e a vitamina B9 estão ambas envolvidas na conversão da homocisteína por meio da ação da vitamina B6 (piridol). A homocisteína é convertida em cisteína ou pode ser reconvertida em metionina com a ajuda de ácido fólico e vitamina B12. (77) Dessa forma, evitam níveis elevados de homocisteína e, portanto, evitam seus efeitos neurotóxicos, que acabam levando à morte celular. A cisteína desempenha funções importantes no organismo, principalmente na manutenção da forma e das conexões celulares, bem como no metabolismo de diferentes metais como cobre, zinco e ferro. Recentemente, também se descobriu que a cisteína tem atividade antioxidante e hipoglicêmica. (42)(77) A síntese da homocisteína a partir da metionina e a degradação em metionina ou a cistationina são representadas na figura 7:

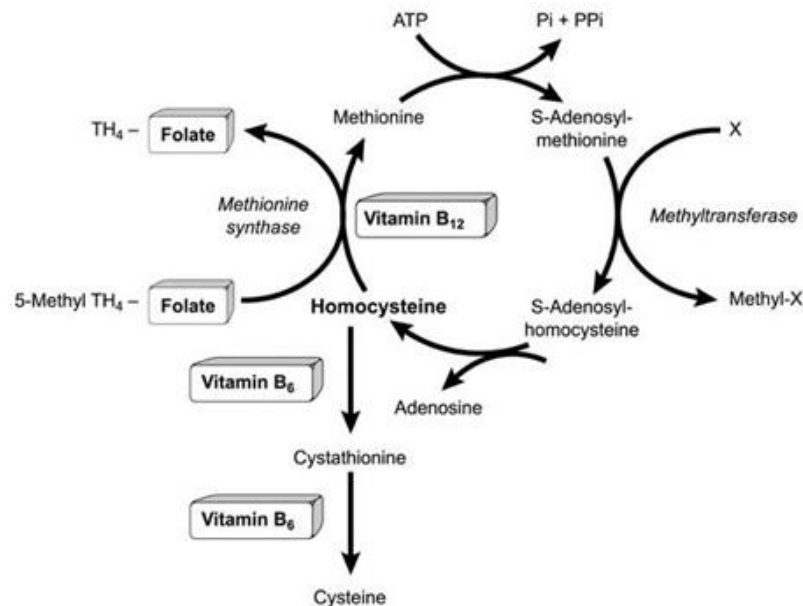


Figura 7: Síntese da homocisteína

A homocisteína é um aminoácido natural derivado da metionina, formado exclusivamente a partir da desmetilação da metionina da dieta ou do seu catabolismo. A

metionina encontra-se principalmente no fígado que se cataboliza por transulfurização. (78) O metabolismo realiza-se através das vias de desmetilação, que se produzem preferencialmente em jejum, e da transulfurização, que ocorre quando há uma sobrecarga de metionina. (78) O processo metabólico produz grupos de metilo necessários para a catecolamina e para a síntese de ADN, terminando com a remetilação da homocisteína, que também forma metionina, com o uso da vitamina B12 e o folato como cofatores. Na desmetilação, a homocisteína converte-se em metionina pela enzima metionina sintetase, que necessita da vitamina B12 como cofator. E na transulfurização, a homocisteína converte-se em cistationina mediante uma reação catalisada pela enzima cistationina B sintetase (CBS), que tem como cofator a vitamina B6. (79)

Os seus valores plasmáticos e urinários refletem a síntese celular, uso e integridade das suas vias metabólicas. (78) Portanto, a deficiência de vitamina B12 pode provocar um aumento da concentração de homocisteína. (78) O excesso de homocisteína está relacionado com alterações da estrutura da proteína, peroxidação de lipídios, inflamação e dano no ADN. (79) É tóxico para os neurónios e para os vasos sanguíneos e pode produzir alterações no ADN, stress oxidativo e apoptose. (76)

Também pode produzir sobreprodução de ácido sulfúrico, que atua como um antagonista do recetor endógeno de N-metil.D-aspartato que poderia danificar as funções cognitivas através de mecanismos tóxicos. (76) A hiperhomocisteinemia é um fator de risco para a osteoporose e fraturas de ossos, visto que atua bloqueando as reações da enzima lisil-oxidase que tem a função de estabilizar as fibras de colagénio no osso. Num estudo foram avaliados os níveis de homocisteína elevados e os níveis de ácido fólico diminuídos e podem estar relacionados como o risco a fratura e osteoporose. (79)

O nível de homocisteína está relacionado à idade e é inversamente proporcional ao conteúdo de ácido fólico (vitamina B9), vitamina B6 e B12. Como a homocisteína é um marcador sensível de deficiência funcional de ácido fólico e vitamina B12, seu aumento pode ser um sinal de um processo patogénico, ou mesmo uma causa patológica. (76) Há até evidências de que o aumento da homocisteína pode estar relacionado com o agravamento da incapacidade, dada a observação de pontos aumentados na EDSS. Estudos demonstram que muitos pacientes com EM têm níveis baixos de vitaminas B12 e B9 e, consequentemente, níveis elevados de homocisteína.

Segundo um estudo recente, o aumento de homocisteína plasmática e diminuição dos níveis de vitamina B12 e B9, também estão associados a um estado ânimo depressivo. Foram selecionados 30 pacientes deprimidos e 30 voluntários saudáveis e os resultados mostraram um nível de homocisteína no plasma significativamente mais elevado nos pacientes deprimidos enquanto a vitamina B12 no plasma e colesterol total foram inferiores nestes pacientes. Ou se calhar o aumento da homocisteína total nos pacientes podia significar uma falha na metilação de homocisteína a metionina devido à reduzida disponibilidade de cobalamina que atua como cofator da reação de metilação. Qualquer alteração no metabolismo da homocisteína pode conduzir a uma diminuição de metilação e provavelmente a níveis baixos de neurotransmissores que podem causar dano ao ADN. (80)

A cobalamina, para além de ser essencial para a formação da bainha de mielina, tem efeitos imunomoduladores e neutróficos. A sua deficiência destabiliza as estruturas de mielina e interrompe a mielinização, o que pode dificultar e até impedir a transmissão de impulsos contribuindo para a progressão da doença, causando dificuldades contínuas para andar, manter o equilíbrio e a visão. Não existem muitos estudos controlados sobre o tratamento e intervenção da vitamina B12 na EM, mas verifica-se que o défice deste micronutriente, comum na maioria dos pacientes, leva a uma maior incidência de EM e também pode causar outras complicações. Portanto, é necessário aceitar certas diretrizes para suplementar vitaminas. (42)

Os fatores que podem contribuir para os baixos níveis de vitamina B12 na EM incluem maior procura de vitaminas do complexo B com vista ao seu consumo excessivo devido à ativação e proliferação das células imunes e a necessidade constante de reparar a mielina dos neurónios. Além disso, os fatores exógenos, como os medicamentos, também podem conduzir à deficiência de vitamina B12, como, por exemplo, os protetores gástricos de uso frequente, como omeprazol, pantoprazol e metilprednisolona, que se usa em doses altas para tratar surtos. As necessidades de vitamina B12 aumentam em doenças crónicas como a EM. A pesquisa atual mostra que uma dieta rica em vitamina B12, vitamina B6 e ácido fólico ou a suplementação com essas vitaminas reduzirá significativamente os níveis de homocisteína no plasma. A falta dessas vitaminas aumentará o nível de homocisteína, e o papel da homocisteína é interferir na reticulação do colágeno, resultando em diminuição da resistência óssea, levando à osteoporose e fraturas. (79)

Diversas observações confirmam esta relação entre os níveis de vitamina B12 e a EM. Por exemplo, no estudo de homocisteína de Horland (81), que contou com a participação de 4.766 de idosos, foi observado que as mulheres com níveis inferiores de folato sérico e altas concentrações de homocisteína apresentavam uma maior probabilidade de sofrer fratura da anca. No mesmo estudo, a hiperhomocisteinemia considerou-se um fator de risco de fraturas em ambos os sexos. Para além das descobertas citadas, os autores constataram que a presença do genótipo TT do gene MTHFR, em pessoas maiores com baixas concentrações de folato, aumentou as possibilidades de fraturas em comparação com os que têm o genótipo VV, que possuíam elevados níveis de folato. (81) Os níveis de homocisteína podem ser alterados por uma mutação do gene C677T do MTHFR, que induz a substituição de uma valina por uma alanina. Esta condição reduz a atividade da enzima MTHFR aumentando os níveis de homocisteína. (82) Consideram-se valores normais a cobalamina <150 pmol/L e a homocisteína <13 umol/L. (76) É produzida em quantidades significativas pelas bactérias comensais no intestino grosso, no entanto, os recetores de transporte necessários encontram-se principalmente no intestino delgado, o que sugere que a vitamina B12 é produzida e consumida principalmente pela microbiota. Consequentemente, a suplementação com B12 pode representar uma forma eficaz de modular a microbiota intestinal, em particular no intestino delgado. (83)

Foi verificado que as concentrações plasmáticas de vitamina B12 e folato diminuíram em pacientes com EM recorrente-remitente e as concentrações de homocisteína aumentaram consideravelmente, (78) mas não há evidência científica de que a suplementação melhore os sintomas neurológicos ou altere favoravelmente o curso da doença, pelo que seria um erro administrar suplementos de vitamina B12 ou folato a todas as pessoas com EM. A suplementação deve, no entanto, ser administrada em casos de défice ou carência. (60)

Os alimentos de origem animal são as suas únicas fontes naturais, incluindo os produtos lácteos e derivados, a carne, o fígado, o peixe e os ovos. Destes, é mais absorvível em frango, peixe e cordeiro. A sua ingestão diária recomendada é de 2.4 microgramas/dia para pessoas maiores de 14 anos sem comorbidades, o que se consegue com uma dieta bem equilibrada. Em condições crónicas como é o caso da EM, a sua necessidade aumenta, devido ao dano que ocorre na bainha de mielina, pelo que a sua deficiência pode ser crítica, especialmente em momentos como a recuperação de um

surto. (42) Assim e como consequência do que foi referido, é necessária uma monitorização periódica dos níveis de vitamina B12, adaptando a sua suplementação às necessidades de cada um, que irá variar em diferentes momentos e etapas da doença.

III. Conclusão

A EM é uma doença que afeta uma grande parte da população mundial de diferentes etnias que têm vindo a aumentar a sua incidência, os seus efeitos são devastadores para aqueles que dela sofrem e os custos de tratamento não garantem a cura, mas diminuem o risco de novos surtos. (7) Embora seja uma doença crónica e sem cura, a EM é tratada com medicamentos imunossuppressores e imunomoduladores que interferem no curso da doença.

Atualmente não se sabe muito sobre os hábitos alimentares dos pacientes com EM. A presente revisão considera a evidência que vincula os hábitos alimentares e o estilo de vida com o curso da doença e apresenta pesquisas que discutem o papel de nutrientes específicos como as vitaminas A, C, D, B12 e ácidos gordos ômega 3 e ômega 6 na etiologia ou nos sintomas da doença. Também ajuda a ressaltar áreas que requerem a necessidade de uma maior investigação sobre o impacto clínico de uma boa alimentação adequada nos doentes com EM. Uma vez que existem evidências suficientes para fazer recomendações nutricionais para prevenir e melhorar o desenvolvimento da EM, principalmente na EMRR, pode-se concluir que o comportamento nutricional baseado nas recomendações atuais e adaptado às necessidades pessoais, participa e ajuda na evolução da doença, apesar de não haver dados estatísticos sobre a generalidade do estado nutricional.

A intervenção dietética parece um método simples de baixo risco para melhorar potencialmente os resultados com a finalidade de conseguir a remissão e melhora do estado clínico, bem-estar e esperança de vida em pacientes com EM. Uma alimentação variada, equilibrada e saudável é essencial para todos os doentes de EM. A ingestão e aporte de todos os nutrientes necessários para o bom funcionamento do organismo é essencial, por isso podemos dizer que o ideal consiste em fazer uma alimentação do tipo mediterrânico, aumentando o consumo de vegetais e frutas, escolhendo cereais pouco refinados, optando pelo peixe em detrimento de carne e usando o azeite como gordura de eleição. O colesterol elevado, a pressão alta, a doença cardíaca ou a diabetes e a obesidade são fatores que podem aumentar a taxa de progressão e a gravidade da EM, portanto, é importante que as pessoas com EM sigam um plano alimentar que as ajude a manter o peso saudável. A alteração da flora intestinal, através do estilo de vida e da

alimentação, pode levar ao aparecimento de várias doenças dependendo do perfil genético da pessoa.

Alguns estudos têm mostrado a associação da deficiência de vitaminas em pacientes com EM e o seu papel na redução das taxas de recidiva e na prevenção de seu aparecimento. Investigação feita em modelos experimentais indicam que a administração de vitamina D evitou a progressão da doença. Na verdade, a distribuição geográfica da doença geralmente está associada a uma disponibilidade reduzida de vitamina D devido à baixa exposição solar. A suplementação com vitamina D parece ser essencial para melhorar o estado clínico geral das pessoas com EM, além de ser benéfica a nível neurológico. Estudos recentes mostraram a necessidade de manter níveis adequados de vitamina D, pois foi demonstrado que pessoas predispostas, com baixos níveis dessa vitamina, têm maior probabilidade de desenvolver a doença, mas não há evidências claras de que a suplementação de vitamina D reduza o risco de desenvolver a doença ou se, uma vez ocorrida, reduzirá seus sintomas. Um efeito direto da vitamina D na atividade da EM é o requisito de todos os esforços atuais para elevar terapêuticamente o seu nível nos pacientes afetados. O papel crucial da vitamina C na maturação e funções neuronais, ação dos neurotransmissores, bem como as respostas ao stress oxidativo, é bem apoiado pelas evidências apresentadas nesta revisão. Recentemente observou-se uma tendência para a utilização de grandes doses de vit. C como adjuvante na cura de doenças degenerativas, mas, infelizmente, na literatura disponível há falta de estudos que considerem esta questão no contexto de perturbações neurológicas. (36)

Se os hábitos alimentares e o estilo de vida influenciam o curso da EM, continua a ser uma questão de debate, e actualmente, a terapia da EM não está associada a qualquer informação sobre o estilo de vida ou dieta, pois nenhuma delas pode garantir a eficácia a longo prazo. A EM, ao ser uma doença altamente imprevisível do SNC que correntemente causa recaídas de sintomas neurológicos e agravamento dos sintomas com o passar do tempo, requer uma compreensão básica do papel do SI numa pessoa com EM. Embora sejam necessários mais estudos prospetivos para validação de estratégias dietéticas específicas para os doentes com EM, a evidência atual sugere que é relevante a implementação de uma vigilância nutricional destes doentes. O acompanhamento nutricional personalizado no sentido de otimizar o estado nutricional do doente, permite melhor qualidade de vida e o rastreio de desequilíbrios nutricionais e

a prescrição de suplementação, deverão ser tidos em conta, se necessário. Para além da dieta, entre os tratamentos não farmacológicos para a EM, recomenda-se a terapia física.

(13) Apesar de não haver evidências suficientes para recomendar uma dieta específica para pessoas com EM, pode-se dizer que uma dieta bem equilibrada é a base de uma boa saúde geral.

Bibliografía

1. Flores-Alvarado LJ, Gabriel-Ortiz G, Pacheco-Moisés FP, Bitzer-Quintero OK. Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: Ambiente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo. *Investig Clin.* 2015;56(2):201–14.
2. Lilia N. Esclerosis múltiple. 2007;8(1):57–66.
3. Carretero Ares JL, Bowakim Dib W, Acebes Rey JM. Actualización: Esclerosis múltiple. *MEDIFAM - Rev Med Fam y Comunitaria.* 2001;11(9):516–29.
4. Riccio P, Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro.* 2015;7(1):1–20.
5. Dutta R TB. Nihms-245612.Pdf. *Prog Neurobiol.* 2011;93(1):1–12.
6. Noyes K, Weinstock-Guttman B. Impact of diagnosis and early treatment on the course of multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* 2013;19(17 SUPPL.):321–31.
7. Domínguez Moreno R, Morales Esponda M, Rossiere Echazarreta NL, Olan Triano R, Gutiérrez Morales JL. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Rev la Fac Med.* 2012;55(5):26–35.
8. Lobato De Oliveira EM, Amorim De Souza N. Esclerose Múltipla INTRODUÇÃO E HISTÓRICO. *Rev Neurociências.* 1998;6(3):114–8.
9. Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *Br J Pharmacol.* 2011;164(4):1079–106.
10. Varo-Sánchez GM, Dolores Cuenca-López M, Fernández-Fernández Ó, Jordan J. Dianas farmacológicas en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2011;53(1):27–34.
11. Silva VM, Silva DF. Esclerose Múltipla: imunopatologia, diagnóstico e tratamento – Artigo de revisão. *Interfaces Científicas - Saúde e Ambient.* 2014;2(3):81.
12. de Andrés de Frutos C. Interés de los brotes en la esclerosis múltiple. Fisiopatología y tratamiento. *Rev Neurol.* 2003;36(11):1058.

13. Denis NL, Gálvez MEO, Sánchez GM. Esclerosis múltiple: Aspectos generales y abordaje farmacológico. *Rev Cuba Farm.* 2009;43(2):1–14.
14. Olascoaga J. Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Rev Neurol* [Internet]. 2010;51(5):279–88. Available from: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=23274346>
15. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2009;256(9):1468–79.
16. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019;26(1):27–40.
17. Borges RC. Nota de abertura. *Conserv Patrim.* 2013;(17):5–6.
18. Branco M, Alves I, Martins Da Silva A, Pinheiro J, Sá MJ, Correia I, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in the entre Douro e Vouga region of northern Portugal: A multisource population-based study. *BMC Neurol.* 2020;20(1):1–7.
19. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. <MS clinical definitions.pdf>. 2014; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117366/pdf/NEUROLOGY2013555623.pdf>
20. England TN. *Journal Medicine* ©. 2000;
21. Oreja Guevara C. Tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple: nuevas perspectivas con el uso de cannabinoides. *Rev Neurol.* 2012;55(07):421.
22. Miki Y. Magnetic resonance imaging diagnosis of demyelinating diseases: An update. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2019;10(S1):32–48.
23. nd Kelsey C. MartinMhatre V. Ho, Ji-Ann Lee A. 基因的改变NIH Public Access. *Bone* [Internet]. 2012;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
24. Martinez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. *Semergen.* 2015;41(6):324–8.

25. Direção-Geral da Saúde. Norma DGS: Terapêutica Modificadora da Esclerose Múltipla em Idade Pediátrica e no Adulto. Direção-Geral da Saúde. 2015;1–31.
26. Terré Boliart R, Orient López F. Aspectos generales - EM Euskadi. Rev Neurol [Internet]. 2007;44(7):426–31. Available from: https://sid.usal.es/idocs/F8/ART9789/tratamiento_rehabilitador.pdf
27. Concei M. Article · January 2016. 2019;(January 2016).
28. Original T. Nutrición Hospitalaria. 2019;
29. Grisante AI, Stanich P. Esclerose múltipla: aspetos nutricionais e o papel dos nutrientes específicos. ConScientiae Saúde. 2008;5(1):67–74.
30. Browning LM. n -3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation and obesity-related disease . Proc Nutr Soc. 2003;62(2):447–53.
31. Katz Sand I. The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence. Curr Nutr Rep. 2018;7(3):150–60.
32. Nunes AC de F, Piuvezam G. Nutritional supplementation of vitamin A and health-related outcomes in patients with multiple sclerosis: A protocol for a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Medicine (Baltimore). 2019;98(25):e16043.
33. Farinotti M, Simi S, Pietrantonj C Di, McDowell N, Brait L, Lupo D, et al. Intervenciones dietéticas para la esclerosis múltiple. 2006;
34. de Freitas Silva FB, Dias de Medeiros HC, Guelfi M, de Santana AT, Mingatto FE. Efeito da coenzima q10 nos danos oxidativos induzidos pela l-tiroxina no músculo sóleo de ratos. Rev Bras Med do Esporte. 2015;21(2):84–8.
35. Yatim A. De La Esclerosis Múltiple Effects of Polyphenols on the Treatment of. 2019;121–54.
36. Kocot J, Luchowska-Kocot D, Kielczykowska M, Musik I, Kurzepa J. Does vitamin c influence neurodegenerative diseases and psychiatric disorders? Nutrients. 2017;9(7).
37. Miller ED, Dziedzic A, Saluk-Bijak J, Bijak M. A review of various antioxidant

- compounds and their potential utility as complementary therapy in multiple sclerosis. *Nutrients*. 2019;11(7).
38. Bagur MJ, Murcia MA, Jiménez-Monreal AM, Tur JA, Bibiloni MM, Alonso GL M-TM. Influence of Diet in Multiple Sclerosis : *Am Soc Nutr*. 2017;8:463–72.
 39. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutr Hosp organo Of la Soc Espa??ola Nutr Parenter y Enter*. 2012;27(1):76–89.
 40. Pozuelo-moyano B, Benito-león J. Dieta y esclerosis múltiple. 2014;58(10):455–64.
 41. Treacy Colbert e Dra Deborah Weatherspoon. Esclerose múltiple: qué alimentos evitar. *LABORATORIOCHILE*. 2017.
 42. Castro CB. Esclerose Múltipla Brasil.
 43. Wanden-berghe C. *Nutrición Hospitalaria*. 2018;
 44. PtMedBook. Grande livro de referência médica. 2018.
 45. Harbige LS, Fernandes G, Good R. Dietary n-6 and n-3 fatty acids in immunity and autoimmune disease. 2020;44(1998):555–62.
 46. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G, Philip A, et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. 2020;72205:745–51.
 47. Candeias V, Divis N. Vanessa Candeias - Nutricionista Divisão de Promoção e Educação para a Saúde Direcção Geral da Saúde.
 48. Penesová A, Dean Z, Kollár B, Havranová A, Imrich R, Vlček M, et al. Nutritional intervention as an essential part of multiple sclerosis treatment? *Physiol Res*. 2018;67(4):521–33.
 49. Juan Manuel González. Ácidos gordos y derivados. Universidad de Pais Vasco (CSIC).
 50. Simopoulos AP. The Mediterranean Diets in Health and Disease. *Am J Clin Nutr*.

- 1991;54(4):771–771.
51. Ramirez-Ramirez V, Macias-Islas MA, Ortiz GG, Pacheco-Moises F, Torres-Sanchez ED, Sorto-Gomez TE, et al. Efficacy of fish oil on serum of TNF α , IL-1 β , and IL-6 oxidative stress markers in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013.
 52. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin 1 β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(1):116–22.
 53. Adamo AM. Nutritional factors and aging in demyelinating diseases Topical Collection on Ageing. *Genes Nutr*. 2014;9(1).
 54. Ghadirian P, Jain M, Ducic S, Shatenstein B, Morisset R. Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: A case-control study in Montreal, Canada. *Int J Epidemiol*. 1998;27(5):845–52.
 55. Trueba GP. Los flavonoides: Antioxidantes o prooxidantes. *Rev Cuba Investig Biomed*. 2003;22(1):48–57.
 56. Couto MAL, Canniatti-Brazaca SG. Quantificação de vitamina C e capacidade antioxidante de variedades cítricas. *Cienc e Tecnol Aliment*. 2010;30(SUPPL. 1):15–9.
 57. Akagi H, Matsuo N, Suzuki T. Release of Mercury from Human Tissues Stored in Formalin Solution. *Eisei kagaku*. 1989;35(1):123–30.
 58. SIES H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem*. 1993;215(2):213–9.
 59. Van Acker SABE, Van Den Berg DJ, Tromp MNJL, Griffioen DH, Van Bennekom WP, Van Der Vijgh WJF, et al. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Radic Biol Med*. 1996;20(3):331–42.
 60. Tion AI. Vitamins, Minerals & Herbs in MS. 2018;
 61. Pardo Arquero V, Pardo Arquero V. La importancia de las vitaminas en la nutrición de personas que realizan actividad fisicodeportiva. *Rev Int Med y Ciencias la Act Física y del Deport*. 2004;4(16):1.

62. Clara ANA, Nunes DEF, Rn N. VITAMINA A E SINTOMAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA : REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS E ENSAIOS CLÍNICOS MÚLTIPLA : REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS. 2019;
63. Ary R, Cardoso L, Kitaoka E, Azevedo M, Ribeiro R. Associação de Pediatria de São Paulo Associação de Pediatria de São Paulo. 2020;1–16.
64. Covarrubias-Pinto A, Acuña AI, Beltrán FA, Torres-Díaz L, Castro MA. Old things new view: Ascorbic acid protects the brain in neurodegenerative disorders. *Int J Mol Sci*. 2015;16(12):28194–217.
65. Hiroshi K. Activation Analysis of Human Head Hair. Viii. Factors having Influence on the Trace Elements Contents in Hair. *Eisei kagaku*. 1972;18(1):7–12.
66. de Castro LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(8):566–75.
67. BARRAL D. Vitamina D: Uma Abordagem Molecular. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*. 2007;7(3):309–15.
68. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ÂLBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(1):67–80.
69. Häusler D, Weber MS. Vitamin D supplementation in central nervous system demyelinating disease—enough is enough. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):1–13.
70. Manuscript A. NIH Public Access. 2014;40(3):147–53.
71. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith D, Leong A, et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis : A Mendelian Randomization Study. 2015;1–20.
72. Tremlett H, Zhu F, Ascherio A, Munger KL. Sun exposure over the life course and associations with multiple sclerosis. 2018;
73. Ismailova K, Poudel P, Parlesak A, Frederiksen P, Heitmann BL. Vitamin D in early life and later risk of multiple sclerosis—A systematic review, meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8):1–18.

74. Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, Hougaard DM, Magyari M, Jørgensen KT, et al. Neonatal Vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. *Neurology*. 2017;88(1):44–51.
75. Futterleib A, Cherubini K. Importância da vitamina B12 na avaliação clínica do paciente idoso. *Sci med*. 2005;74–8.
76. Artigo de Revisão Artigo de Revisão. 2018;2(1):51–64.
77. Leite JB e DP. Homocisteína Baixa ou Alta. *Mundo Boa Forma*. 2019.
78. Neves LB, Macedo DM, Lopes AC. Homocisteína. *J Bras Patol e Med Lab*. 2004;40(5):311–20.
79. Coussirat C, Batista C, Schneider RH, Resende T de L, Schwanke CHA. Vitaminas B12, B6, B9 e homocisteína e sua relação com a massa óssea em idosos. *Rev Bras Geriatr e Gerontol*. 2012;15(3):577–85.
80. Olagunju T. Elevated plasma homocysteine in association with decreased vitamin B 12 , folate , serotonin , lipids and lipoproteins in depressed patients. 2012;(January):25–9.
81. Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Meyer HE, Tell GS. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 and the risk of hip fracture: The hordaland homocysteine study. *J Bone Miner Res*. 2007;22(5):747–56.
82. Pratik K. Mutha, Robert L. Sainburg KYH. 基因的改变NIH Public Access. *Bone*. 2008;23(1):1–7.
83. Lombardi VC, De Meirleir KL, Subramanian K, Nourani SM, Dagda RK, Delaney SL, et al. Nutritional modulation of the intestinal microbiota: future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *J Nutr Biochem*. 2018;61(1):1–16.